

# Leipziger Blaue Hefte

## Editoren

---

<b>Dr. Ingrid Vervuert</b>	Institut für Tierernährung, Ernährungsschäden und Diätetik, Universität Leipzig
<b>Prof. Dr. Jörg R. Aschenbach</b>	Department für Biomedizinische Wissenschaften, Veterinärmedizinische Universität Wien
<b>Prof. Dr. Gotthold Gäbel</b>	Veterinär-Physiologisches Institut, Universität Leipzig
<b>Prof. Dr. Arwid Dauschies</b>	Institut für Parasitologie, Universität Leipzig

## Zitation dieses Heftes

**LBH: Proceedings 5. Leipziger Tierärztekongress Band 1**

Ausgabe in zwei Bänden: ISBN 978-3-86583-401-0

Band 1 separat: ISBN 978-3-86583-441-6

## Facheditoren dieses Heftes

---

<b>Dr. Susanne Alldinger</b>	Alternative Methoden
<b>Prof. Dr. Michael Alef</b>	Hund, Katze, Heimtiere
<b>Dr. Silvia Blaschzik</b>	Heimtiere
<b>Prof. Dr. Walter Brehm</b>	Pferd
<b>Prof. Dr. Maria-Elisabeth Krautwald-Junghanns</b>	Heimtiere
<b>Prof. Dr. Volker Moennig</b>	Alternative Methoden
<b>Prof. Dr. Gerhard Oechtering</b>	Hund, Katze
<b>Prof. Dr. Heinz-Adolf Schoon</b>	Pferd
<b>Dr. Eberhard Schüle</b>	Pferd
<b>Prof. Dr. Gerald F. Schusser</b>	Pferd
<b>Dr. Albrecht Uhlig</b>	Pferd
<b>Dr. Ingrid Vervuert</b>	Pferd

### Redaktionsleitung

Dr. Ingrid Vervuert  
Institut für Tierernährung, Ernährungsschäden und Diätetik  
Universität Leipzig  
Gustav-Kühn-Str. 8  
04159 Leipzig

Telefon: ++49 (341) 97 38372  
Fax: ++49 (341) 97 38399  
e-mail: [blaue-hefte@uni-leipzig.de](mailto:blaue-hefte@uni-leipzig.de)  
<http://www.blaue-hefte.de>

### Verlag

Leipziger Universitätsverlag GmbH

### Druck

Messedruck Leipzig GmbH

### Gestaltung

Dr. Ingrid Vervuert  
Reiko Rackwitz  
Anke Schmidt-Mähne

### Lektorat

Dr. Jennifer Nehls

© Die Autoren der Beiträge

## Editorial

Der 5. Leipziger Tierärztekongress steht ganz im Zeichen der Tradition der vorangegangenen Kongresse – dem fachlichen Austausch mit nahezu allen veterinärmedizinischen und fachverwandten Disziplinen. Unterstützt werden soll dieser interdisziplinäre Austausch mit den vorliegenden Kongressbänden und ihren Supplementen. Mit diesen sind bis jetzt elf Bände in der noch jungen Reihe der Leipziger Blauen Hefte erschienen.

Durch das herausragende Engagement nahezu aller Referenten, mehrseitige Manuskripte zur Verfügung zu stellen, ist ein Umfang an Wissensdarstellung entstanden, der das Herausgeben eines einbändigen Kongressbandes unmöglich machte. Wir mussten an diesem Punkt mit der Tradition brechen, der Kongressband wurde in diesem Jahr zweibändig.

Der erste Kongressband beinhaltet thematisch alle Schwerpunktthemen zu Pferd, Hund, Katze und den Heimtieren sowie Beiträge zu alternativen Heilmethoden, während der zweite Kongressband den Bogen über die landwirtschaftlichen Nutztiere (Schwein, Wiederkäuer und Nutzgeflügel) zu Lebensmittelsicherheit, Tierseuchenbekämpfung und Arzneimittel schlägt.

Die beiden Supplemente zu den Kongressbänden umfassen zum einen die Workshops zu verschiedenen Themenkomplexen wie u. a. Forensik, Verhaltenstherapie, aber auch berufspolitische Aspekte. Mit den Beiträgen zur 18. Hufbeschlagtagung für Tierärzte und Hufschmiede wird dem engen interdisziplinären Austausch zwischen Tierärzten und Hufschmieden Rechnung getragen. Das zweite Supplement widmet sich ausschließlich der Weiterbildung von tiermedizinischen Fachangestellten.

Auch wenn in den Zeiten der Spezialisierung der ein oder andere geneigt ist, sich nur mit der ein oder anderen Fachrichtung zu beschäftigen, so lohnt sich dennoch der Blick über den Tellerrand. Beide Kongressbände sowie die Supplemente zu den Kongressbänden stellen ein breit gefächertes Spektrum dar, welches den interdisziplinären Wissensaustausch fördern soll und kann. Allen Autorinnen und Autoren, die uns einen Blick in ein profundes und vielfältiges Wissen ermöglichen, gebührt unser aufrichtiger Dank.

Das sorgenfreie Zusammenstellen der beiden Kongressbände und der Supplemente ist uns allerdings erst durch die finanzielle Unterstützung unserer Inserenten, Sponsoren und Aussteller ermöglicht worden, die in einer wirtschaftlich ungewissen Zeit an unserer Seite stehen. Hierfür sei allen Beteiligten ein herzlicher Dank ausgesprochen.

Leipzig, im November 2009

Dr. Ingrid Vervuert  
Prof. Dr. Jörg R. Aschenbach  
Prof. Dr. Gotthold Gäbel  
Prof. Dr. Arwid Dauschies

## Grußwort

Der Leipziger Tierärztekongress ist nach wie vor auf Wachstumskurs. Nach dem überwältigenden Erfolg im Jahr 2008 waren sich eigentlich alle Beteiligten einig, dass der Zenit an Teilnehmerzahlen, Beiträgen und Ausstellern erreicht ist. Die vor Ihnen liegende Ausgabe der „Leipziger Blaue Hefte“ belegt nun aber recht eindrücklich, dass die Bandbreite und Intensität, in der veterinärmedizinisch aktuelle Themen auf dem Kongress vertreten werden, erneut gesteigert werden konnten, ohne das anerkannt hohe Niveau der Tagung in Frage zu stellen. Dass sich der Leipziger Tierärztekongress zu einem Schwergewicht in der Fort- und Weiterbildung von Tierärzten im deutschsprachigen Raum entwickelt hat, spiegelt sich schon allein im Gewicht der nun zwei umfänglichen Tagungsbände wider.

Qualität verbindet sich mit Namen, und so werden Sie feststellen können, dass viele wissenschaftlich und in der Praxis hoch geachtete und anerkannte Referenten dafür bürgen, dass Ihnen eine kompakte und interessante Fortbildung in allen Bereichen des breiten veterinärmedizinischen Berufsfeldes geboten wird, für die die Schriftenreihe „Leipziger Blaue Hefte“ eine hilfreiche Handreichung darstellt.

Die Erstellung eines Programms und Tagungsbandes, bei dem keine Kompromisse hinsichtlich der Güte der Veranstaltung eingegangen werden, ist für eine verhältnismäßig kleine Fakultät wie es die unsere ist, eine Herausforderung, umso mehr, als der Kongress nun in einem 2-jährigen Turnus zu organisieren ist. Wir stellen uns aber gerne dieser Aufgabe, ist doch die Fort- und Weiterbildung eine wesentliche Aufgabe universitärer Fakultäten. Eine Veranstaltung dieser Dimension und Qualität können wir nur in intensiver Zusammenarbeit innerhalb der Fakultät und mit außeruniversitären Partnern stemmen. Zu nennen sind dabei vor allem die Leipziger Messe GmbH und die Tierärztekammern der Länder Sachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen, Brandenburg und Mecklenburg-Vorpommern, die sich vertraglich zum Leipziger Tierärztekongress bekennen, und die Sponsoren, Aussteller und Inserenten, ohne die eine derartige Tagung und die vorliegende Publikation nicht zu realisieren wären.

Die „Leipziger Blaue Hefte“ stellen eine noch relativ junge Schriftenreihe dar, haben sich aber in kurzer Zeit als nicht mehr wegzudenkendes Printmedium für wissenschaftliche Tagungen und Fortbildungsveranstaltungen an der Leipziger Fakultät etabliert. Für die vielen interessanten und hochaktuellen Beiträge und die professionelle Bearbeitung und Gestaltung der Tagungsbände möchte ich allen Mitwirkenden, Referenten wie Facheditoren und Redaktionsteam, sehr herzlich danken.

Leipzig, im November 2009

Prof. Dr. Arwid Dauschies  
Dekan





# Inhaltsverzeichnis

## ALTERNATIVE METHODEN / EVIDENZ-BASIERTE TIERMEDIZIN

---

<b>Evidenzbasierte Medizin und alternative Heilmethoden</b> Ingrid Mühlhauser	<b>3</b>
<b>Forschungsmethoden in der Komplementärmedizin</b> Claudia M. Witt	<b>5</b>
<b>Hokuspokus in der Veterinärmedizin</b> Marian C. Horzinek	<b>7</b>
<b>Wie wirkt Placebo bei Herrchen und Hund?</b> Jens Jordan	<b>8</b>
<b>Homöopathika und Phytotherapeutika: Rechtliche Grundlagen</b> Angelika Richter	<b>11</b>
<b>Chronische Borreliose beim Pferd – homöopathische Therapie und Fallverlauf</b> Birgit Mosenheuer	<b>15</b>
<b>Anatomie der Akupunkturpunkte</b> Monika Egerbacher	<b>19</b>
<b>Einführung in die evidenzbasierte Medizin anhand der Kreuzbandchirurgie</b> Michael Burger	<b>22</b>
<b>Alternative Methoden vs. evidenzbasierte Tiermedizin</b> Marian C. Horzinek	<b>28</b>
<b>Naturheilverfahren versus evidenzbasierte Medizin: Sind RTC und individuelle Therapie vereinbar?</b> Sebastian Arlt, Wolfgang Heuwieser	<b>30</b>
<b>Akupunktur und Schulmedizin – Wie passt das zusammen?</b> Christoph Lischer	<b>34</b>

## PFERD

---

<b>Das Gelenk und seine Schmerzen</b> Jörg Auer	<b>39</b>
<b>Diagnostic and Surgical Arthroscopy of the equine coffin joint (DIP) and pastern joint (PIP)</b> Karl Joseph Boening	<b>44</b>
<b>Arthrodesetechniken bei Pferden</b> Christoph Lischer	<b>49</b>

<b>Medikamentelle Gelenkbehandlung</b> Markus Wilke	53
<b>Autologe Blutprodukte zur Behandlung von Gelenkerkrankungen beim Pferd: ACS, PRP, ACP, Knochenmark</b> Walter Brehm	58
<b>Zelltherapie bei Gelenkerkrankungen</b> Uta Delling, Henriette Jülke, Iris Ribitsch, Walter Brehm	60
<b>Die Anatomie des Pferdes als die Voraussetzung seiner Ausbildung. Der hippologische Zusammenhang zur „reiterinduzierten“ Bewegungsstörung (Zügellahmheit)</b> Gerd Heuschmann	64
<b>Bildgebende Diagnostik am Rücken des Pferdes</b> Kerstin Gerlach	68
<b>Therapeutische Möglichkeiten bei „Rückenerkrankungen“ des Pferdes</b> Christian A. Bingold	72
<b>Diagnostik der endokrinen Krankheiten</b> Almuth Einspanier, Jutta Gottschalk	78
<b>Metabolisches Syndrom beim Menschen – Mechanismen</b> Michael Stumvoll	81
<b>An explanation of the Equine Metabolic Syndrome, insulin resistance and the risk of laminitis</b> Andy E. Durham	86
<b>Referenzbereiche für Insulin, Insulinwachstumsfaktor-1 und Adrenocorticotropes Hormon bei Ponys</b> Karoline Ahlers, Gerald F. Schusser	90
<b>Diagnosis of the Equine Metabolic Syndrome</b> Andy E. Durham	93
<b>Schilddrüsenfunktionsstörungen</b> Gerald F. Schusser, Albrecht Uhlig, Alice Spallek, Stephan Recknagel, Julia Breuer, Naglaa Gomaa, Gabor Köller	98
<b>Phäochromozytom als Kolikursache</b> Wolfgang Scheidemann, József Tóth, Gerald F. Schusser	104
<b>Klinische Pathologie von Tumoren des Endokriniums beim Pferd</b> Christin Ellenberger, Mareike Dölken, Albrecht Uhlig, Doreen Scharner, Heinz-A. Schoon	107
<b>Die Strep. equi subsp. equi assoziierten Myopathien beim American Quarter Horse</b> Lutz S. Goehring	112
<b>New aspects of insect hypersensitivity in the horse</b> Marianne M. Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan	114

<b>Physiologische Grundlagen der körperlichen Belastung</b> Gotthold Gäbel	119
<b>Modernes Pferdetraining</b> Matthias Bojer	124
<b>Diagnostische Möglichkeiten zur Leistungs- und Trainingsüberprüfung mithilfe der Messung von Herzfrequenz und Laktatkonzentration im Blut</b> Arno Lindner	128
<b>Supplements for the performance horse: Does it work?</b> Jan E. Lindberg	134
<b>Zur Fütterung des equinen Athleten</b> Manfred Coenen	138
<b>Kann die Glykogenrepletion beim Pferd durch die Fütterung beeinflusst werden?</b> Elke Mackenthun, Ingrid Vervuert	143
<b>Dopingrelevante Futtermittel</b> Manfred Kietzmann	148
<b>The effect of gastroscopy on the ultrasonographic appearance of the equine stomach and duodenum</b> David O. Kihurani, Ann Carstens, Montague N.Saulez, Cynthia M.B.Donnellan	151
<b>Karzinom im Bereich des Duodenums bei einem Pferd mit Anämie</b> Alice Spallek, Stephan Recknagel, Anne Reischauer, Gerald F. Schusser	155
<b>Nichtinvasive Duodenalbiopsie: Diagnostische Bedeutung beim chronisch abgemagerten Pferd</b> Stephan Recknagel, Sarah Rodenbusch, Alice Spallek, Julia Breuer, Albrecht Uhlig, Gerald F. Schusser	160
<b>Proliferative Enteropathie beim Fohlen – eine serologische Analyse</b> Julia Breuer, Friedrich Schmoll, Albrecht Uhlig, Alice Spallek, Stephan Recknagel, Gerald F. Schusser	164
<b>Inflammatory bowel disease as a cause of colic: diagnosis and treatment</b> Andy E Durham, David I Rendle	167
<b>Pathogenese, Diagnose und konservative Therapie der akuten und chronischen Pankreatitis beim Menschen</b> Joachim Mössner	173
<b>Die exokrine Pankreasfunktion beim kranken Pferd</b> Charlotte Sandersen, Didier Serteyn, Sigrid Grulke	177

<b>Elektrolyte, Enzyme, Metabolite und Mukus im Duodenalsaft von gesunden und kranken Pferden</b>	<b>180</b>
Gabor Köller, Albrecht Uhlig, Alice Spallek, Stephan Recknagel, Julia Breuer, Naglaa Gomaa, Gerald F. Schusser	
<b>Equine postoperative ileus: what prokinetics can we use?</b>	<b>184</b>
Sara C.W. Torfs, Cathérine J.G. Delesalle, Piet Deprez	
<b>Neoplasien des Magen-Darm-Kanals beim Pferd</b>	<b>189</b>
Anne Reischauer, Mareike Dölken, Alice Spallek, Heinz-A. Schoon	
<b>Von Kommensalen und multiresistenten Infektionserregern: Methicillin-resistente Staphylokokken (MRS) bei Pferden</b>	<b>193</b>
Birgit Walther, Claudia Ruscher, Antina Lübke-Becker, Lothar H. Wieler	
<b>West Nile Virus in the horse, where are we?</b>	<b>196</b>
Marianne M. Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan	
<b>West-Nil-Vakzine in den USA</b>	<b>200</b>
Lutz S. Goehring	
<b>Pferdeimpfstoffe – Verträglichkeit und Effektivität</b>	<b>202</b>
Lutz S. Goehring	
<b>Klinik des Botulismus</b>	<b>207</b>
Albrecht Uhlig, Julia Breuer, Alice Spallek, Stephan Recknagel, Gerald F. Schusser	
<b>Diagnosis of grass sickness; differentiation from botulism and other similar conditions</b>	<b>212</b>
Bruce C. McGorum, R. Scott Pirie	
<b><i>Clostridium botulinum</i> in Futtermitteln: Nachweis von Toxinen und Bakterien im Futter, der Weg des Neurotoxins aus dem Magen-Darm-Trakt an die Zielzellen</b>	<b>217</b>
Monika Krüger, Anke Grosse Herrenthey, Wieland Schrödl	
<b>Diagnostische Möglichkeiten des Nachweises von Botulismus beim Pferd</b>	<b>219</b>
Helge Böhnel, Frank Gessler	
<b>Botulismus und Weidemyopathie: Aktuelle Aspekte der Impfprophylaxe</b>	<b>223</b>
Lucia Unger, Christina Stahl, Joachim Frey, Vincenz Gerber, Oliver Baum, Reto Straub	
<b>Kontaminationen des Futters durch <i>Clostridium botulinum</i></b>	<b>227</b>
Manfred Coenen	
<b>Factors affecting reproductive performance of horses</b>	<b>231</b>
Terttu Katila, Tiina Reilas, Jenni Sairanen, Kaisa Nivola, Terttu Peltonen, Anna-Maija Virtala	
<b>Understanding the mare's estrous cycle</b>	<b>236</b>
Dale L. Paccamonti	
<b>How to Interpret Endometrial Edema in Brood Mares?</b>	<b>241</b>
Juan C. Samper	

<b>Follicles and LH: a love-hate relationship?</b>	<b>246</b>
Francesc X. Donadeu, Stephanie Schauer, Monique Ottogalli, Christine Briant	
<b>The use of colour-flow Doppler ultrasonography in broodmare practice</b>	<b>250</b>
Marta Villani, Tom A.E. Stout	
<b>Uterine secretory proteins in mares suffering from endometritis</b>	<b>254</b>
Christin Ellenberger, W.R. (Twink) Allen, Fuller W. Bazer, Jörg Klug, Christine Hoffmann, Harald Sieme, Heinz-A. Schoon	
<b>Modulation of persistent mating induced endometritis in susceptible mares, by corticosteroid administration at breeding time</b>	<b>258</b>
Stefania Bucca, Andrea Carli, Tom Buckley, Giovanni Dolci, Ursula Fogarty	
<b>Persistent post-breeding endometritis: effect of corticosteroid treatment on the number of protein bands from uterine endometrial fluid of susceptible mares</b>	<b>262</b>
Caroline A. Wolf, Eduardo Malschitzky, Gabriel M. Davolli, Maria I. M. Jobim, Ricardo M. Gregory, Rodrigo C. Mattos	
<b>New treatment strategies for chronic endometritis</b>	<b>264</b>
Michelle M LeBlanc, Robert C Causey, Alecia Gores-Lindholm	
<b>Sperm cells in the reproductive tract of the mare: Where can we find them?</b>	<b>267</b>
Sandra M. Fiala, Luis A. Cruz, Rosangela F. Rodrigues, Maria Inês Jobim, Ricardo M. Gregory, Rodrigo C. Mattos	
<b>Sperm transport and elimination from the mare's reproductive tract</b>	<b>270</b>
Mats H.T. Troedsson	
<b>Laparoscopic techniques to investigate the equine oviduct</b>	<b>275</b>
Melanie Köllmann, Anna Rötting, Antje Heberling, Harald Sieme	
<b>Repair of recto-vaginal fistulae and third degree perineal lacerations in the mare</b>	<b>278</b>
F. Herman Jonker, Tom A. E. Stout	
<b>Using a genomic approach to study maternal recognition of pregnancy in the horse</b>	<b>282</b>
Claudia Klein, Mats H. T. Troedsson	
<b>Applications for administration of the gestagen altrenogest during early and late pregnancy in the mare</b>	<b>286</b>
Christine Aurich, Conrad Willmann, Franziska M. Palm	
<b>High risk pregnancy in the mare - practical implications for the practitioner</b>	<b>290</b>
Sara K. Lyle	
<b>Management of equine dystocia in a referral hospital</b>	<b>295</b>
B. Woodie	

<b>Some aspects of peripartum, neonate and foal heat in minipony mares</b>	<b>297</b>
Adriana P. Neves, Ivan C.B. Filho, Caroline A. Wolf, Fabiana S. Castro, Gabriela Richter, Felipe F. Motta, Gabriel M. Davolli, Giovanni C. Camozzato, Gustavo F. Agne, Ricardo M. Gregory, Rodrigo C. Mattos	
<b>Cytologic and angiogenic aspects of uterine involution in the post-partum mare</b>	<b>299</b>
Ricardo Agrícola, Pedro Pessa, Marta I. Pereira, José A. S. Medeiros, Graça Ferreira-Dias	
<b>An Update of Results Obtainable with Ovum Pick Up (OPU), Intracytoplasmatic Sperm Injection (ICSI) and Embryo Culture (IVC) in Equine Reproduction</b>	<b>304</b>
Sandro Barbacini, Silvia Colleoni, Roberto Duchi, Denis Necchi, Giovanna Lazzari, Cesare Galli	
<b>Artificial Insemination with Frozen - Thawed Semen: An Overview of Data Collected Over a 15 Year Period</b>	<b>308</b>
Sandro Barbacini, Denis Necchi, Gianmaria Postinger, Vittorio Marchi	
<b>Cryopreservation of equine embryos</b>	<b>313</b>
Johannes Handler, Stefanie Neuhauser	
<b>Advances in stallion epididymal sperm technology</b>	<b>317</b>
Frederico O. Papa, Gabriel A. Monteiro, Priscilla N. Guasti, Cely M. Melo, José A. Dell'Aqua Jr, Bruno R. Avanzi, Camila P. Freitas-Dell'Aqua, André M. Crespilho, Fabíola S. Zahn, José C. Martin, Marco A. Alvarenga	
<b>Influence of follicle populations on equine oocyte quality</b>	<b>321</b>
Andreas Vernunft, Hannelore Alm, Wilhelm Kanitz, Helmut Torner	
<b>Reproductive Diagnostics in maiden warmblood stallions – effect of semen collection practices on outcome of breeding soundness evaluation</b>	<b>324</b>
Pamela Peters, Gunilla Martinsson, Melanie Köllmann, Erich Klug, Jutta Klewitz, Harald Sieme	
<b>Immunization against GnRH in horses with Improvac® and Equity™: Indications, short and long time effects, perspectives</b>	<b>326</b>
Dominik Burger, Marianne Vidament, Fredi Janett, Harald Sieme, Max Dobretsberger, Rico Thun	

## **HUND / KATZE**

---

<b>Zytologie vs. Histologie – reicht die Feinnadelaspiration oder brauche ich eine Biopsie?</b>	<b>333</b>
Stella A. Fuchs	
<b>Röntgen zur Metastasensuche! ... oder kann die bildgebende Diagnostik mehr bieten?</b>	<b>336</b>
Eberhard Ludwig, Dorothee Krastel, Julia Buchholz	
<b>Chirurgisches Vorgehen bei Tumorerkrankungen – immer mit großem Schnitt?</b>	<b>340</b>
Martin Kessler	
<b>Chemotherapie – wann ist sie sinnvoll?</b>	<b>344</b>
Dorothee Krastel	

<b>Strahlentherapie beim Tier – wer profitiert davon?</b> Julia Buchholz	348
<b>Was gibt es Neues über die Therapie beim feline Fibrosarkom?</b> Johannes Hirschberger	353
<b>Lokale Therapien in der Dermatologie – macht das Sinn?</b> Monika Linek	355
<b>Diabetes mellitus bei Hund und Katze: Wie kann der unkontrollierte Patient kontrolliert werden?</b> Astrid Wehner	361
<b>Neues und Altes zu Diagnostik und Therapie des feline Asthmas</b> Bianka Schulz	365
<b>Altes und Neues in der kardialen Diagnostik</b> Matthias Schneider	368
<b>Kardiale Therapie: schon immer eine Herausforderung</b> Imke März, Tobias Wagner	370
<b>Pharmakoökonomische Analysen in der Kleintiermedizin – nützliche Entscheidungshilfe oder Berechnungen, die keiner braucht?</b> Barbara Poulsen Nautrup, Ilse Van Vlaenderen	375
<b>Die Calicivirus-Evolution, die Notwendigkeit der Anpassung von Impfstoffen und die Ständige Impfkommision Veterinär</b> Uwe Truyen	379
<b>Die FeLV-Infektion – was gibt es neues?</b> Hans Lutz, Regina Hofmann	381
<b>Das hat noch niemand so gemacht: Coronavirus-Deletionsmutanten als Impfreplikon</b> Marian C. Horzinek	384
<b>Helminthenbekämpfung bei Hund und Katze – warum es sich lohnt, darüber nachzudenken</b> Christian Bauer	386
<b>Muss das sein – Leitlinien in der Geburtshilfe?</b> Axel Wehrend	391
<b>Und jetzt wird alles besser: Leitlinie Schmerztherapie bei Kleintieren</b> Gremium Leitlinie Schmerztherapie	395
<b>Stenosen der oberen Atemwege, welche alten Methoden haben sich bewährt und was bringen neue Techniken?</b> Gerhard U. Oechtering, Johanna P. Hueber, Claudia Schlueter	397

<b>Tierschutz und Brachycephalie. Wo stehen wir heute und was bewegt sich national und international?</b>	<b>402</b>
Claudia Schlueter, Johanna P. Hueber, Gerhard U. Oechtering	
<b>Ich habe ein Hornhautulkus diagnostiziert – für welche Therapie entscheide ich mich?</b>	<b>407</b>
Andrea Steinmetz	
<b>Entzündungen am Katzenauge – Wie sinnvoll ist die Gabe von Augensalben?</b>	<b>410</b>
Uwe Gränitz	
<b>Der graue Star beim Diabetiker – nicht nur Erblindungsursache, sondern gelegentlich auch Notfall</b>	<b>414</b>
Andrea Steinmetz	
<b>Muss man hinnehmen, wenn alte Tiere blind werden? Wann ist eine Therapie möglich?</b>	<b>417</b>
Uwe Gränitz	
<b>„Präanästhetische Untersuchung: Problem Niereninsuffizienz – so haben wir das aber noch nie gemacht!“</b>	<b>420</b>
Andreas Moritz	
<b>Xylazin – alt und bewährt oder gefährlich und verbannt?</b>	<b>423</b>
Michael Alef, Sven Otto	
<b>Metamizol: Alt bekannt, aber immer noch aktuell. Welche neuen und altbekannten Indikationen zum Einsatz gibt es?</b>	<b>427</b>
Sabine Tacke	
<b>Bewährtes und Neues der bildgebenden Verfahren am Gastrointestinaltrakt: Kontrastuntersuchung quo vadis?</b>	<b>432</b>
Eberhard Ludewig	
<b>Bildgebende Untersuchung des Ösophagus</b>	<b>436</b>
Johann Lang, Urs Geissbühler, Matthias Dennler	
<b>Bewährtes und Neues der bildgebenden Verfahren am Gastrointestinaltrakt: Magen und Darm – typisches und untypisches im Röntgenbild</b>	<b>441</b>
Eberhard Ludewig	
<b>Ileusdiagnostik – aber wie?</b>	<b>446</b>
Urs Geissbühler	
<b>Magen und Darm: Ultraschall – Verfahren der 2. Wahl?</b>	<b>451</b>
Ingmar Kiefer, Claudia Haarstrick, Peter Himmelsbach, Eberhard Ludewig, Michael Alef	
<b>Pankreasdiagnostik – alte und neue Wege</b>	<b>455</b>
Beate Bosch, Ingmar Kiefer, Eberhard Ludewig, Claudia Haarstrick, Michael Alef	
<b>Leberdiagnostik mit Ultraschall – aktueller Stand</b>	<b>460</b>
Ingmar Kiefer, Beate Bosch, Claudia Haarstrick, Antje Hause, Michael Alef	



<b>Leberdiagnostik in der Computertomographie – was kommt dabei heraus?</b>	<b>464</b>
Beate Bosch, Ingmar Kiefer, Eberhard Ludewig, Claudia Haarstrick, Michaele Alef	
<b>Wirbelsäulendiagnostik – ohne Schnittbildverfahren noch möglich?</b>	<b>468</b>
Thomas Flegel	
<b>Einsatz von Kortikosteroiden beim Rückenmarktraumapatienten</b>	<b>472</b>
Shenja Loderstedt, Holger A. Volk, Patrick Kenny	
<b>Der thorakolumbale Bandscheibenvorfall: Konservative oder chirurgische Therapie?</b>	<b>477</b>
Thomas Flegel	
<b>Antiepileptische Medikamente: Altbewährtes und neue Hoffnung</b>	<b>482</b>
Irene C. Böttcher	
<b>Pathology and Pathophysiology of Canine Foraminal Stenosis</b>	<b>486</b>
Kaspar Matiassek, Frank Steffen, Thomas Gödde	
<b>Welche neurologische Katastrophe hat eine Chance verdient?</b>	<b>487</b>
Thomas Flegel	
<b>Femurkopfhalsresektion: Ultima Ratio oder Therapie der Wahl?</b>	<b>491</b>
Ulrike Matis	
<b>Die Hüftgelenksdysplasie des Hundes. Operieren, wenn der Hund noch gesund scheint?</b>	
<b>Was ist wann indiziert?</b>	<b>493</b>
Ingo Pfeil, Katja Erb, Andreas Starke, Sabine Schulz, Jan Land, Anna Koch	
<b>Arthroskopie: einfach nur hip?</b>	<b>497</b>
Peter Böttcher	
<b>Kreuzbandruptur bei Katze und kleinem Hund: Gibt es Unterschiede zum großen Hund?</b>	<b>501</b>
Ulrike Matis	
<b>Amputationen bei Hund, Katze und Heimtier</b>	<b>505</b>
Michael Fehr	
<b>Invagination: Entero-Plikatur oder nicht? Und was gibt es sonst noch Neues/Altes in der Magen-Darm-Chirurgie</b>	<b>509</b>
Martin Kramer, Cetina Thiel, Nadja Wunderlin	
<b>Laser in der Urologie – vom ektopen Ureter bis zur Steinzertrümmerung</b>	<b>513</b>
Gerhard U. Oechtering, Johanna P. Hueber, Claudia Schlueter	

## **HEIMTIERE**

---

<b>Narkoseregime beim Heimtier</b>	<b>517</b>
Michaele Alef, Saskia Hintze, Susanne Pfeifer	

<b>OP-Management beim Heimtier (Teil 1) – Vorbereitung und Betreuung während der Operation</b>	<b>522</b>
Barbara Glöckner	
<b>OP-Management beim Heimtier (Teil 2) – Nachsorge und Schmerzmanagement</b>	<b>526</b>
Barbara Glöckner	
<b>CT-Diagnostik von Zahnerkrankungen beim Heimtier</b>	<b>528</b>
Eberhard Ludewig, Saskia Hintze, Ingmar Kiefer, Silvia Blaschzik	
<b>Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts beim Kaninchen</b>	<b>532</b>
Barbara Glöckner	
<b>Die richtige Ernährung des Heimtiers</b>	<b>535</b>
Petra Wolf, Josef Kamphues	
<b>Laichen und Ablassstörungen bei Koi</b>	<b>542</b>
Kathrin Pees	
<b>Differentialdiagnosen für Umfangsvermehrungen bei Zierfischen</b>	<b>545</b>
Peter Steinbauer	
<b>Die Physiologie und Pathologie der Legetätigkeit bei Reptilien</b>	<b>546</b>
Julian Schlömer, Michael Pees	
<b>Die Diagnostik der Legenot bei Reptilien</b>	<b>549</b>
Maria Hänse, Sandra Schroff, Michael Pees	
<b>Die Therapie der Legenot bei Reptilien</b>	<b>554</b>
Sandra Schroff, Maria Hänse, Michael Pees	
<b>Aviare Endokrinologie: Psittaciformes</b>	<b>558</b>
Anke Hahn, Almuth Einspanier	
<b>Andrologische Untersuchungen bei männlichen Papageienvögeln</b>	<b>561</b>
Volker Schmidt	
<b>Diagnose und Therapie der Legenot beim Vogel</b>	<b>566</b>
Maria-E. Krautwald-Junghanns	
<b>Behandlung der aviären Psittakose/Ornithose – eine klinische Perspektive</b>	<b>571</b>
Norbert Kummerfeld	
<b>Charakterisierung von <i>E.-coli</i>-Isolaten der Taube</b>	<b>576</b>
Lothar H. Wieler, Christa Ewers	
<b>Verträglichkeit und Wirksamkeit von oral verabreichtem Doxycyclin</b>	<b>579</b>
Maria-E. Krautwald-Junghanns, Cramer K., Weilacher E., Ungemach F	

<b>Bedeutung und Behandlung von Escherichia coli im Rahmen des Young Pigeon Disease Syndroms (YPDS)</b>	<b>582</b>
Volker Schmidt, Lothar H. Wieler, Christa Ewers	
<b>Bildgebende Diagnostik der unteren Atemwege beim Vogel</b>	<b>587</b>
Jean-Michel Hatt	
<b>Vorikonazol zur Aspergillose-Therapie</b>	<b>592</b>
Julia Böhme, Maria-E. Krautwald-Junghanns	
<b>Bildgebende Verfahren bei Atemwegserkrankungen bei Reptilien</b>	<b>595</b>
Michael Pees	
<b>Virologische Diagnostik respiratorischer Erkrankungen bei Reptilien</b>	<b>598</b>
Rachel E. Marschang	
<b>Parasitic Infections in Reptiles, with emphasis on the Respiratory System</b>	<b>602</b>
Gerry M. Dorrestein	

Vervuert I, Aschenbach JR, Gäbel G, Dauschies A (Hrsg.)  
LBH: Proceedings 5. Leipziger Tierärztekongress  
Ausgabe in zwei Bänden: ISBN 978-3-86583-401-0  
Band 1 separat: ISBN 978-3-86583-441-6

## Evidenzbasierte Medizin und alternative Heilmethoden

### Ingrid Mühlhauser\*

Gesundheitswissenschaften, Institut für Pharmazie, Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften, Universität Hamburg

Interventionen am Menschen, seien es präventive, diagnostische oder therapeutische Maßnahmen, können nutzen und schaden. Das gilt unabhängig davon, ob die Eingriffe der Schulmedizin oder alternativen bzw. komplementärmedizinischen Methoden zugeschrieben werden. Alleine aufgrund einer solchen Zuordnung einer Intervention kann es daher auch keine grundsätzlichen Unterschiede an die methodischen Ansprüche zur Bemessung des Nutzens und Schadens geben.

Sowohl schulmedizinische als auch komplementärmedizinische Maßnahmen können einfacher (z.B. Medikamente mit definierten Wirkstoffen vs. Phytopharmaka) oder komplexer Natur (z.B. strukturierte Patienten-Behandlungs- und Schulungsprogramme, Stroke-Units, Krebsfrüherkennungsprogramme vs. Akupunktur, Homöopathie) sein. Eine kategoriale Trennung in Schul- und Komplementärmedizin bzw. alternative Heilmethoden ist nicht sinnvoll. Maßnahmen, die wirksam sind und für die der Nutzen den Schaden überwiegt, sollten zur Anwendung verfügbar sein, egal ob aus Schul- oder Komplementärmedizin.

Die Methoden zur Untersuchung von Wirksamkeit, Schaden und dem Nutzen-Kosten- Verhältnis von medizinischen Interventionen am Menschen unterliegen einer kontinuierlichen wissenschaftlichen Reflektion, Verbesserung und Anpassung. Seit Anfang der 90er Jahre hat sich eine internationale Wissenschaftsgemeinde zu dieser systematischen Methodenprüfung zusammengefunden. Sie beschäftigt sich mit Kriterien für die Planung, Durchführung, Beurteilung, Publikation, Anwendung und Kommunikation von klinischen Studien bzw. Studienergebnissen. Ein wesentliches Element der evidenzbasierten Medizin (EbM) ist die kritische Bewertung von klinischer Forschung. Verschiedene Methodenpapiere liegen für Studien zur Ätiologie, Prognose, zu diagnostischen Tests, Behandlungen und systematischen Übersichtsarbeiten vor. Zunehmend gibt es dazu Spezifizierungen, wie z.B. zu komplexen Interventionen, pragmatischen Studien, Phytopharmaka, Feldstudien, Genanalysen oder prognostischen Instrumenten.

Die Fragestellung bestimmt die Methode. Sollen Wirksamkeit und möglicher Schaden einer Maßnahme untersucht werden, gilt die randomisierte, kontrollierte Studie, wenn möglich im verblindeten Modus, zumindest in Bezug auf Randomisierung und Endpunkterhebung, als Goldstandard. Sollen seltene Nebenwirkungen erhoben werden, muss auf die verzerrungsanfälligeren Fall-Kontroll-Studien zurückgegriffen werden. Möchte man wissen, wie Patienten sich fühlen, muss man sie befragen, üblicherweise mit qualitativen Untersuchungsmethoden. Auch hierbei gibt es prinzipiell keine Unterschiede für Maßnahmen, die vorrangig der Schul- oder Komplementärmedizin zugeschrieben werden.

---

\*Ingrid\_Muehlhauser@uni-hamburg.de

Unterschiede im methodischen Vorgehen können notwendig und sinnvoll sein, wenn medizinische Maßnahmen bereits lange und in breiter Anwendung sind. Aber auch dann kann es notwendig und sinnvoll sein, verschiedene Verfahren im randomisierten, kontrollierten Design zu vergleichen. Untersuchungen komplexer Interventionen stellen in jedem Fall besondere Herausforderungen, egal ob zu schul- oder komplementärmedizinischen Fragestellungen.

Ob für jede Maßnahme, für die ein klinischer Wirksamkeitsnachweis bereits vorliegt, im Nachhinein auch der Nachweis pathophysiologischer Plausibilität erbracht werden muss, ist Gegenstand wissenschaftlicher Diskussion. Pathophysiologische Plausibilitäten können falsch sein. Auch anerkannte pathophysiologische Plausibilitäten haben sich durch spätere aussagekräftige randomisierte, kontrollierte klinische Studien gelegentlich als falsch herausgestellt. Genannt sei hier das Beispiel der Behandlung mit Sexualhormonen von Frauen in und nach der Menopause zur Krankheitsverhütung und Lebensverlängerung. Aufgrund pathophysiologischer Konzepte wurde eine Risikoreduktion von Herzinfarkten, Demenz und Harninkontinenz postuliert. Die klinischen Endpunktstudien zeigten dann das Gegenteil. Pathophysiologische Plausibilität alleine reicht für eine Anwendung am Menschen nur in Ausnahmesituationen, zum Beispiel für die Begründung der Behandlung mit Insulin bei Typ-1-Diabetes. Bevor es Insulin gab, sind diese Menschen durchweg gestorben. In solchen Situationen wären randomisierte Studien unsinnig.

Bedeutsamer erscheint die Reproduzierbarkeit von klinischen Ergebnissen in unterschiedlichen Populationen in unabhängig durchgeführten randomisierten, kontrollierten Studien. Die Glaubwürdigkeit von Studienergebnissen könnte dadurch erheblich gestützt werden.

## **Literatur**

Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

## Forschungsmethoden in der Komplementärmedizin

**Claudia M. Witt\***

Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité-Universitätsmedizin Berlin

Komplementärmedizin wird häufig angewendet und weitere Forschung ist dringend notwendig, um Entscheidungsprozesse auch vermehrt auf Forschungsergebnisse stützen zu können. Im humanmedizinischen Bereich werden immer wieder eigene Forschungsmethoden für die Komplementärmedizin gefordert (u.a. Kienle 2008).

Dem lässt sich folgendes entgegenstellen: Primär hängt das Studiendesign von der Frage ab, die man beantworten möchte und nur sekundär spielt hierbei die Therapiemethode eine Rolle. Möchte man die Aussage treffen, dass ein Therapieverfahren Placebo überlegen ist, so lässt sich dies nur in einer doppelblinden randomisierten, placebokontrollierten Studie klären. Mitnichten ist das die einzige Fragestellung, die von Interesse ist. Für behandelnde Veterinärärzte haben Studien, die realistische Therapiealternativen vergleichen, am ehesten Nutzen und können für Therapieentscheidungen herangezogen werden.

Man muss in der Komplementärmedizin zwischen Einzelverfahren und kompletten Therapiesystemen unterscheiden. Klinische Forschung bei Einzelverfahren unterscheidet sich prinzipiell nicht von konventionellen Studien. Hingegen spielt bei kompletten Therapiesystemen Komplexität eine wesentliche Rolle. Vollständige Therapiesysteme sind Systeme, die sich unabhängig oder parallel zur konventionellen Medizin entwickelt haben und denen eine eigene Theorie und Praxis zugrunde liegt. Dazu gehören u.a. die Naturheilverfahren, die Homöopathie und die chinesische Medizin (NCCAM 2005). Die Komplexität komplementärmedizinischer Verfahren äußert sich in 2 Merkmalen: 1.) die Auswahl der therapeutischen Intervention erfolgt meist aufgrund einer verfahrenseigenen Diagnostik und 2.) werden zur Behandlung verschiedene Interventionen kombiniert.

Für die meisten konventionellen Forschungsfragen müssen die Interventionen deshalb in einzelne Aspekte zergliedert werden, um diese getrennt voneinander zu untersuchen. Allerdings lässt dieses Vorgehen keine valide Aussage über die Wirksamkeit des Gesamtsystems zu. Prinzipiell ist es aber auch möglich, komplexe Therapieverfahren der Komplementärmedizin in methodisch gut angelegten Studien zu untersuchen. Voraussetzung ist jedoch, dass ausreichend theoretische Grundlagen bekannt sind und empirische Erkenntnisse über die Anwendung in der Routineversorgung vorliegen. Denn nur dann kann gewährleistet werden, dass es sich um versorgungsrelevante und Erfolg versprechende Fragestellungen handelt und die Therapieprotokolle auch die Realität widerspiegeln.

Ein wesentliches Qualitätsmerkmal klinischer Studien ist die Randomisierung (Windeler *et al.* 2008). Präferenzen von Tierhaltern und Landwirten für bestimmte Therapieverfahren führen aber gerade in randomisierten Studien zu einer Selektion der eingeschlossenen Tiere. In der Nutztierhaltung sind auch wirtschaftliche Überlegungen ein relevanter Einflussfaktor. Diese Selektion mindert die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Normalversorgung. Trotzdem ist eine

---

\* claudia.witt@charite.de

Randomisierung grundsätzlich zu empfehlen und nur in sehr seltenen, gut begründeten Fällen sollte davon abgewichen werden.

Prinzipiell eignet sich gerade die Nutztierhaltung sehr gut für die Durchführung randomisierter, kontrollierter Studien. Auch doppelblinde placebokontrollierte Studien lassen sich relativ unproblematisch durchführen. Insbesondere für die Homöopathie könnten im veterinärmedizinischen Bereich viele offene Fragen beantwortet werden. Eine wichtige Voraussetzung ist jedoch eine adäquate Finanzierung dieser Studien, die eine wirtschaftliche Absicherung der teilnehmenden Landwirte/Nutztierhalter beinhaltet.

Auch die Durchführung von ökonomischen Studien ist sinnvoll, insbesondere um dann wirtschaftliche Entscheidungen in die Nutztierhaltung auf eine solide Basis zu stellen. Dies macht bei Studien, die Komplementärmedizin mit Standardtherapien vergleichen oder Studien, die die zusätzliche Verabreichung von Komplementärmedizin untersuchen, Sinn. Möglicherweise kommt es zu Kosteneinsparungen oder man kann eine Aussage über die Kosteneffektivität treffen. Bei Kosten-Effektivitätsanalysen wird dann der Unterschied zwischen den Gruppen im Therapieoutcome mit dem Kostenunterschied in Relation gesetzt. Ökonomische Studien lassen sich meist gut mit den Therapiestudien kombinieren.

## Literatur

1. National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) (2005): Whole medical systems: an overview. Backgrounder. Available at: <http://nccam.nih.gov/health/backgrounds/wholemed.htm>.
2. Kienle G (2008): Evidenzbasierte Medizin und ärztliche Therapiefreiheit: Vom Durchschnitt zum Individuum. Deutsches Ärzteblatt 105:A-1381 / B-1193 / C-1161.
3. Windeler J, Antes G, Behrens J, Donner-Banzhoff N, Lelgemann M (2008): Randomisierte kontrollierte Studien: Kritische Evaluation ist ein Wesensmerkmal ärztlichen Handelns. Deutsches Ärzteblatt 105:A-565 / B-502 / C-491.



## Hokuspokus in der Veterinärmedizin

**Marian C. Horzinek\***

Bilthoven (Niederlande)

Das Motto der Auftaktveranstaltung kann nur ironisch aufgefasst werden, daran ändert auch das Fragezeichen nichts. In der DVG – einer Organisation, die sich als „... die wissenschaftliche Gesellschaft der Veterinärmedizin“ erfährt, findet sich offenbar eine Fraktion, die diesem Adagium zustimmt.

Durch die thematische Ausrichtung des DVG-Kongresses soll jedoch keine wissenschaftliche Legitimierung etwa der Homöopathie erreicht werden, wie mir versichert wurde. Deren objektive Unwirksamkeit – sie sei hier nur als Beispiel für alternative Methoden gewählt – ist in experimentellen Studien und Metaanalysen erhärtet worden. Es gibt in der Humanmedizin andererseits keinen Zweifel darüber, dass die Methode eine subjektive Linderung von Leiden erbringt, und über ihren Placeboeffekt ist viel geschrieben worden. Man darf ihn für bewiesen halten. Placebo darf aber für den Behandelten nicht vom Verum zu unterscheiden sein, daher ist der Verkauf einer objektiv unwirksamen, aber subjektiv hilfreichen Maßnahme ethisch zu vertreten. Anders ist es in der Veterinärmedizin, wo der Beweis noch angetreten werden muss, dass ein Placeboeffekt beim Tierbesitzer ein gleichsinniges Verhaltens- und Erwartungsecho bei seinem Tier hervorruft. Es ist nicht auszuschließen, dass dies der Fall ist, es ist nur noch nicht überzeugend bewiesen worden.

Wenn es das Ziel der Veranstaltung ist, einen Schaukampf zum Besten zu geben, dann ist dessen Ausgang vorprogrammiert. Schon immer war das Argument der Polemik unterlegen, und Podiumsdiskussionen haben nie zur Klärung beigetragen, ob es nun um Evolution gegenüber „intelligent design“ oder um Impfung gegenüber Impfgegnerschaft geht. Wenn die DVG kein unzweideutiges Bekenntnis zur wissenschaftlichen Methode abgibt, dann wird der Kongress von den Protagonisten der alternativen Behandlungsmethoden als deren Legitimierung vereinnahmt. Das sollte nicht geschehen. Eher sollte er die Herausforderung enthalten, Studien und Experimente zu entwerfen, die den Placeboeffekt beim Heimtier objektivieren. Nur die Bereitschaft zu solchen Studien macht die Absicht glaubwürdig, heilen zu wollen. „Wer heilt hat recht?“ – führt zur Gegenfrage: „Wie oft?“

---

\* horzinek@gmail.com

## Wie wirkt Placebo bei Herrchen und Hund?

**Jens Jordan\***

Institut für Klinische Pharmakologie, Medizinische Hochschule Hannover

### Einleitung

Der Begriff Placebo leitet sich aus dem Lateinischen ab und bedeutet „ich werde gefallen“. Als Placebo bezeichnet man ein Präparat, das keinen Wirkstoff enthält und somit auch keine pharmakologische Wirkung erzielen kann. Der Begriff „Placebo“ wird jedoch häufig weiter gefasst und beinhaltet andere medizinische Kontrollinterventionen, wie zum Beispiel die Implantation eines Herzschrittmachers, der jedoch nicht angeschaltet wird. Positive Wirkungen auf den Krankheitsverlauf, die unter der Gabe eines Placebos auftreten, bezeichnet man als Placeboeffekt. Davon abzugrenzen ist der sogenannte Noceboeffekt, ein ebenfalls aus dem Lateinischen abgeleiteter Begriff (nocebo = „ich werde schaden“). Als Noceboeffekt bezeichnet man eine unerwünschte Wirkung, die Analog zum Placeboeffekt auftritt. Erwünschte oder unerwünschte Wirkungen, die durch Bestandteile des Placebopräparates erklärt werden können, werden nicht als Placebo- bzw. Noceboeffekt bezeichnet. Als Beispiel ist hier zum Beispiel eine allergische Wirkung auf einen pharmazeutischen Hilfsstoff zu nennen. In der Humanmedizin hat die klinische Nutzung des Placeboeffekts eine lange Tradition, die bis in die Antike reicht. Der gezielte Einsatz von Placebopräparaten ist jedoch zunehmend umstritten. In der klinischen Forschung beim Menschen ist der Einsatz von Placebo als Kontrollintervention nicht mehr wegzudenken, um die „wahre“ Wirkung eines Therapieverfahrens einzuschätzen. Der Einsatz von Placebo in der Tiermedizin ist weniger gut untersucht. Placebo- und Noceboeffekte sind jedoch auch beim Tier beschrieben. Inzwischen wurde nachgewiesen, dass sich Placebo- und Noceboeffekte wenigstens zum Teil durch organisierte, zentralnervöse Prozesse erklären lassen (Enck *et al.* 2008).

### Wie funktioniert Placebo?

Die Wirkung von Placebo kann nicht durch einen einzigen Mechanismus erklärt werden. Möglicherweise wird durch die Erwartung, dass eine Wirkung auftritt, das Reward-System im Gehirn aktiviert. Diese Hypothese wird durch Untersuchungen zur analgetischen Wirkung von Placebo mittels funktioneller Magnetresonanztomographie und Positronenemissionstomographie (PET) bei gesunden Probanden unterstützt (Scott *et al.* 2007). In dieser Studie wurde der Nucleus accumbens betrachtet. Dabei zeigten die Patienten, die in der Bildgebung stärker auf Placebo reagierten auch eine stärkere Reaktion bei Ankündigung einer finanziellen Belohnung. In einer anderen Studie ergaben sich zusätzlich Hinweise auf eine durch Placebo vermittelte Zunahme der Aktivität des Endorphinsystems im Hirn. Patienten, die negativ auf Placebo reagierten (Noceboeffekt) zeigten eine Reduktion von Dopamin- und Endorphinaktivität (Scott *et al.* 2008). Die Stimuli, durch die die Gabe von Placebo auf das Reward-System wirken, könnten sehr unterschiedlich sein. Bei Tieren könnten sich Reaktionen des Tierarztes oder Besitzers indirekt auf das Reward-System auswirken.

Einen Teil des Placebo- bzw. Noceboeffektes kann man vermutlich durch klassische Konditionierung erklären (Enck *et al.* 2008). Hier gibt es sehr interessante tierexperimentelle Befunde, die sich vermutlich durch die Wirkung des Nervensystems auf die Immunantwort erklären

---

\* jordan.jens@mh-hannover.de

lassen. So hat man Tieren eine Substanz gegeben, deren Geschmack sie bis dahin nicht kannten (konditionierter Stimulus). Anschließend erfolgte die systemische Gabe einer Substanz, die den Immunstatus veränderte (unkonditionierter Stimulus). Wurde dann der konditionierte Stimulus appliziert, ohne Gabe einer immunmodulierenden Substanz, konnten dennoch Veränderungen des Immunsystems nachgewiesen werden. Ähnliche konditionierte Reaktionen zeigten sich auch für endokrine Regelkreise.

### **Placebo beim Menschen**

Die Wirkung von Placebo beim Menschen wurde eingehend untersucht, ist jedoch aufgrund unterschiedlicher Definitionen der Placebowirkung nicht immer vergleichbar. Behandelt man Patienten mit Placebo, dann erklärt sich die Änderung des klinischen Befundes aus dem natürlichen Verlauf der Erkrankung, zufälligen Änderungen des Befundes, Regression zum Mittelwert und der eigentlichen Placebowirkung. Eine besondere methodische Schwierigkeit besteht darin, dass die Wirkung von Placebo im Vergleich zu einer Therapie nicht doppelblind untersucht werden kann. Somit könnten der Untersucher („Observer bias“) und der Patient unbewusst oder bewusst die Ergebnisse verzerren. Diese Umstände haben dazu geführt, dass der Umfang der Placebowirkung sehr unterschiedlich eingeschätzt wurde und wird. Einige Metaanalysen klinischer Studien sprechen dafür, dass der Placeboeffekt in einigen Indikationsgebieten zum Teil stark überschätzt wird (Hrobjartsson & Gotzsche 2001; 2006). Andere Untersucher kommen bei Analyse der gleichen Daten zu gegenteiligen Ergebnissen (Wampold *et al.* 2005). Eine Wirkung von Placebo auf subjektive Befunde und Schmerzen ist jedoch unumstritten (Hrobjartsson & Gotzsche 2001). Placebo kann möglicherweise auch „ernsthafte“ erwünschte oder unerwünschte Wirkungen haben. So kann psychischer Stress eine akute Kardiomyopathie beim Menschen auslösen (Sharkey *et al.* 2005; Wittstein *et al.* 2005).

Placebo wird in vielen klinischen Studien eingesetzt. Aus ethischen und regulatorischen Gründen darf jedoch keine wirksame Therapie vorenthalten werden, die sich anhand des derzeitigen medizinischen Standards definiert. Hier entsteht immer wieder ein Zielkonflikt zwischen ethischen Vorgaben und wissenschaftlichen bzw. regulatorischen Interessen.

Die Placebowirkung ist Bestandteil der medizinischen Therapie. Der Placeboeffekt kann die Wirkung aktiver Therapieverfahren verstärken. Der gezielte Einsatz von Placebo, der eine lange Tradition hat, ist jedoch zunehmend umstritten. Bei einer Erhebung in Dänemark, die sich mit diesem Thema beschäftigte, wurden Fragebögen an 772 zufällig ausgewählte Kliniker geschickt (Hrobjartsson & Norup 2003). Von den hausärztlich tätigen Teilnehmern gaben 86 % an, dass sie mindestens einmal bewusst Placebo verordnet hatten und 48 %, dass sie Placebointerventionen im letzten Jahr mindestens 10-mal eingesetzt hatten. Krankenhausärzte und niedergelassene Spezialisten verwendeten Placebo-Interventionen deutlich seltener, was aus Unterschieden im Diagnosespektrum resultieren könnte. Der häufigste genannte Grund für den Einsatz von Placebo war Vermeidung einer Konfrontation mit dem Patienten. Etwa die Hälfte der Ärzte empfand die gezielte Verwendung von Placebo als ethisch vertretbar. Eine Erhebung in Israel zeigte ähnliche Ergebnisse (Nitzan & Lichtenberg 2004). Diese Befunde sind kritisch zu hinterfragen. Erfährt der Patient von dem „Vertrauensbruch“, so ist die Arzt-Patienten-Beziehung nachhaltig geschädigt. Auch einer rechtlich und ethisch vorgeschriebenen Aufklärung des Patienten kann nicht nachgekommen werden. Zuletzt kann auch eine unerwünschte Wirkung (Noceboeffekt) bei Behandlung mit Placebo auftreten. Dem gegenüber steht jedoch ein potentieller Patientennutzen, den man von Fall zu Fall abwägen sollte.

## Placebo beim Tier

Auch in der Tiermedizin kommen Verfahren zum Einsatz, deren Wirksamkeit zweifelhaft ist. Ob wirkungslose Therapien in der Tiermedizin einen Placeboeffekt bei „Herrchen“ oder „Hund“ ausüben oder ob der Placeboeffekt die Wirkung aktiver Substanzen verstärkt ist jedoch wenig untersucht. Konditionierte Reaktionen wurden beim Tier nachgewiesen und könnten bei Gabe von Arzneimitteln oder anderen Therapieverfahren auftreten (Enck *et al.* 2008). Ein durch den Menschen antizipierter Benefit oder Ängste könnten sich möglicherweise auch übertragen und die Aktivität des Reward-Systems beeinflussen. Obwohl diese Wirkungen vermutlich weniger ausgeprägt sind als beim Menschen, könnten die Befunde wissenschaftlicher Untersuchungen verfälscht werden. Zuletzt könnte die Gabe der Substanz an ein Tier die Gesundheit des Besitzers durch einen „indirekten“ Placeboeffekt beeinflussen. Eine gesundheitliche Wechselwirkung zwischen Haustier und Besitzer zeigt sich bei Patienten, die einen Myokardinfarkt erlitten haben. Ein Jahr nach dem Infarkt war das Risiko zu versterben bei Patienten mit einem Haustier geringer als bei Patienten ohne Haustier (Friedmann & Thomas 1995).

## Fazit

In den letzten Jahren wurden neurobiologische Grundlagen der Placebowirkung identifiziert, die wenigstens zum Teil auch für Tiere relevant sind. Die Bedeutung der Placebowirkung wurde beim Menschen sowohl im klinischen Kontext als auch im Bereich der klinischen Forschung gesichert. Die Bedeutung für die Tiermedizin ist weniger gut untersucht. In der Forschung erscheint es ratsam, nicht auf Placebo zu verzichten, da konditionierte Reaktionen auftreten können.

## Literatur

1. Enck P, Benedetti F, Schedlowski M (2008): New insights into the placebo and nocebo responses. *Neuron* 59:195-206.
2. Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta JK (2007): Individual differences in reward responding explain placebo-induced expectations and effects. *Neuron* 55:325-336.
3. Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta JK (2008): Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Arch Gen Psychiatry* 65:220-231.
4. Hrobjartsson A, Gotzsche PC (2006): Unsubstantiated claims of large effects of placebo on pain: serious errors in meta-analysis of placebo analgesia mechanism studies. *J Clin Epidemiol* 59:336-338.
5. Hrobjartsson A, Gotzsche PC (2001): Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med* 344:1594-1602.
6. Wampold BE, Minami T, Tierney SC, Baskin TW, Bhati KS (2005): The placebo is powerful: estimating placebo effects in medicine and psychotherapy from randomized clinical trials. *J Clin Psychol* 61:835-854.
7. Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG, Maron MS, Lindberg J, Longe TF, Maron BJ (2005): Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation* 111:472-479.
8. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, Wu KC, Rade JJ, Bivalacqua TJ, Champion HC (2005): Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 352:539-548.
9. Hrobjartsson A, Norup M (2003): The use of placebo interventions in medical practice--a national questionnaire survey of Danish clinicians. *Eval Health Prof* 26:153-165.
10. Nitzan U, Lichtenberg P (2004): Questionnaire survey on use of placebo. *BMJ* 329:944-946.
11. Friedmann E, Thomas SA (1995): Pet ownership, social support, and one-year survival after acute myocardial infarction in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST). *Am J Cardiol* 76:1213-1217.

## Homöopathika und Phytotherapeutika: Rechtliche Grundlagen

### Angelika Richter\*

Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Fachbereich Veterinärmedizin, Freie Universität Berlin

Neben der modernen, wissenschaftlich gesicherten Pharmakotherapie gibt es „besondere Therapierichtungen“, zu denen die Homöopathie und Phytotherapie gehören. Homöopathika und Phytotherapeutika nehmen arzneimittelrechtlich eine Sonderstellung ein, da sie nicht unter die Zulassungspflicht fallen. Voraussetzungen zur Zulassung eines Arzneimittels sind eine angemessene pharmazeutische Qualität, therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit sowie ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis. In der Europäischen Union können homöopathische Arzneimittel und traditionelle pflanzliche Arzneimittel nach einem vereinfachten **Registrierungsverfahren** in den Verkehr gebracht werden, bei dem die Wirksamkeitsnachweise entfallen und folglich keine Indikationen für diese Arzneimittel angegeben werden dürfen. Somit werden für die Registrierung keine klinischen Studien gefordert. Unterlagen über pharmakologisch-toxikologische Prüfungen sind nur dann vorzulegen, soweit sich die Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht anderweitig ergibt (hoher Verdünnungsgrad, traditionelle Erfahrungen). Rund 20 % der in Deutschland verkehrsfähigen Arzneimittel gehören zur Gruppe der „besonderen Therapierichtungen“, was die Bedeutung dieser Arzneimittel widerspiegelt. Wie nachfolgend beschrieben, sind die arzneimittelrechtlichen Bestimmungen zum Einsatz von Homöopathika und Phytotherapeutika bei Haustieren nicht einheitlich.

### Homöopathika

Homöopathika sind Arzneimittel, die nach einem im Europäischen Arzneibuch (Ph. Eur.) oder in Ermangelung dessen, nach einem in den offiziell gebräuchlichen Pharmakopöen der EU Mitgliedstaaten, wie dem Homöopathischen Arzneibuch (HAB) in Deutschland, beschriebenen homöopathischen Zubereitungsverfahren hergestellt worden sind (§ 4 AMG). Entscheidendes Kriterium ist somit der Herstellungsprozess. Das HAB beschreibt aber nicht nur die für Homöopathika erlaubten Herstellungsverfahren, sondern auch die Ausgangsstoffe mineralischen, pflanzlichen oder tierischen Ursprungs. Homöopathika dürfen nur die in Pharmakopöen beschriebenen „Zutaten“ enthalten. Basis aller Darreichungsformen sind Dilutionen und Triturationen (Urtinktur, Ursubstanz), die auch selbst als Arzneimittel, d.h. nicht potenziert, zur Anwendung kommen.

Über 200 **Tierhomöopathika** sind heute im Handel. Die meisten Präparate (> 80 %) sind für diverse Haustierarten registriert. Eine Besonderheit im Vergleich zur Humanhomöopathie ist, dass die überwiegende Zahl der Tierhomöopathika als Kombinationspräparate, als Injektionslösungen sowie seltener in Hochpotenzen im Handel sind (Löscher & Richter 2006). Einige Tierhomöopathika sind weder zugelassen noch registriert, denn Homöopathika, die in einer Menge von bis zu 1000 Packungen pro Jahr in den Verkehr gebracht werden, sind nicht nur von der Zulassungspflicht, sondern auch von der Registrierungspflicht befreit (§ 38, Absatz 1, Satz 3, AMG). Außerdem wird keine Registrierung für freiverkäufliche Heimtier-Homöopathika gefordert, in denen ausschließlich

---

\* richter.angelika@vetmed.fu-berlin.de

nicht verschreibungspflichtige Stoffe enthalten sind (§ 60, Absatz 1, AMG). Abgesehen von den Heimtier-Homöopathika unterliegen homöopathische Arzneimittel der Apothekenpflicht. Sofern ein Homöopathikum zur Anwendung bei Tieren bestimmt ist, die der Lebensmittelgewinnung dienen, muss es zwar zugelassen werden, dies gilt jedoch nur für Homöopathika, die Wirkstoffe enthalten, die *nicht* im Anhang II der VO (EWG) 2377/90 aufgeführt sind (§ 39 AMG). Eine erleichterte Registrierung kann auch versagt werden, wenn Homöopathika verschreibungspflichtige Wirkstoffe enthalten. Die Verschreibungspflicht ist jedoch allgemein aufgehoben, wenn die Konzentration des verschreibungspflichtigen Wirkstoffs die vierte Dezimalpotenz nicht übersteigt, d.h. D4 oder höher ist (AMVV).

Alle in homöopathischen Tierarzneimitteln verwendeten Stoffe sind ab einer Verdünnung von einem Zehntausendstel (entspricht i.d.R.  $\geq D4$ ) in Annex II der EU-Verordnung 2377/90 aufgenommen, d.h. hierfür müssen keine Rückstandshöchstmengen (Maximum Residue Limits, MRL) im Lebensmittel festgelegt werden. Entscheidend ist die Endkonzentration im Präparat. Bezüglich der maximalen Konzentrationen in homöopathischen Arzneimitteln gibt es für eine Reihe von Stoffen, die in Anhang II stehen, weitere Ausnahmen. So muss für Atropa belladonna bereits in einer Konzentration von einem Hundertstel (i.d.R. C1, D2) oder für Crataegus als Urtinktur kein MRL festgelegt werden.

Die **Herstellung von Homöopathika** durch den Tierarzt ist ohne Vorliegen eines Therapienotstandes erlaubt. Soweit sie zur Anwendung bei Tieren bestimmt sind, die der Gewinnung von Lebensmitteln dienen, dürfen sie jedoch nur ausschließlich Wirkstoffe enthalten, die in Anhang II der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 aufgeführt sind (§ 13 Absatz 2, § 21 Absatz 2a, AMG). Außerdem müssen generell die Qualitätskriterien gemäß Ph. Eur. bzw. HAB erfüllt werden. Zu bedenken ist auch, dass der Bezug apothekenpflichtiger Rohsubstanzen durch den Tierarzt verboten ist (§ 59a AMG). Daher kann zur Herstellung eines Homöopathikums mit einem apothekenpflichtigen Stoff nur ein handelsübliches Präparat, das den Wirkstoff als Urtinktur/Ursubstanz bzw. als Tiefpotenz enthält, für entsprechende Potenzierungen verwendet werden. Sofern die Herstellung nicht aus ausschließlich freiverkäuflichen Stoffen erfolgt, müssen über die Herstellung eines Homöopathikums mit stofflicher Bearbeitung, Nachweise gemäß § 13 TÄHAV geführt werden (Datum der Herstellung, Art und Menge des hergestellten Arzneimittels, zugrunde liegenden Herstellungsvorschriften). Außerdem sind die Homöopathika ordnungsgemäß zu kennzeichnen (§ 10 Absatz 2, TÄHAV).

Die für die **Anwendung, Abgabe und Verschreibung** apothekenpflichtiger Arzneimittel geltenden Einschränkungen zur Umwidmung (§ 56a Absatz 1, AMG) betreffen nicht die registrierten oder von der Registrierung freigestellten Homöopathika. Unabhängig davon, ob ein Therapienotstand vorliegt, dürfen Homöopathika somit ohne Berücksichtigung der Umwidmungskaskade eingesetzt werden. Für Tiere, die der Gewinnung von Lebensmitteln dienen, gilt dies aber nur dann, wenn das Homöopathikum ausschließlich Wirkstoffe enthält, die in Anhang II der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 aufgeführt sind. Die im Anhang II aufgeführten Homöopathika können in den dort genannten oder höheren Verdünnungen auch als Humanhomöopathika auf lebensmittelliefernde Tiere umgewidmet werden. Obwohl Homöopathika größtenteils der Apothekenpflicht unterliegen, gelten in diesem Fall nicht die üblichen Mindestwartezeiten von 28 Tagen (essbares Gewebe) bzw. 7 Tagen (Milch, Eier) nach § 12a der TÄHAV, sondern eine Wartezeit von 0 Tagen. Ein generelles Anwendungsverbot besteht bei lebensmittelliefernden Tieren für Homöopathika, die Osterluzei (*Aristolochia clematitis*) oder Herbstzeitlose (*Colchicum autumnale*)

enthalten. Diese in Anhang IV der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 aufgeführten Pflanzen dürfen aus Verbraucherschutzgründen auch in sehr hohen Potenzen nicht bei lebensmittelliefernden Tieren eingesetzt werden. Zu beachten ist, dass andere rechtliche Bestimmungen zur Abgabe von apothekenpflichtigen Arzneimitteln auch für apothekenpflichtige Homöopathika gelten, wie das Versandverbot. Der Umfang der Abgabe darf den aufgrund tierärztlicher Indikation festgestellten Bedarf nicht überschreiten (§ 43 AMG). Der Tierarzt muss über den Bezug und Verbleib apothekenpflichtiger Homöopathika die üblichen Nachweise gemäß § 13 TÄHAV führen. Anwendungs- und Abgabebelege sind auch für apothekenpflichtige Homöopathika auszustellen. Verschreibungen sind in doppelter (nicht lebensmittelliefernde Tiere, Praxisbedarf) bzw. dreifacher Form (lebensmittelliefernde Tiere) vorzunehmen. Tierheilpraktiker dürfen keine apothekenpflichtigen Homöopathika abgeben, sondern nur selbst anwenden. Die Tierhalter bekommen apothekenpflichtige Arzneimittel legal nur vom Tierarzt oder in der Apotheke ausgehändigt (§ 57 AMG). Landwirte haben apothekenpflichtige Homöopathika gemäß Herstellerangaben anzuwenden, d.h. eine Umwidmung beispielsweise eines Humanhomöopathikums ist ihnen untersagt (§ 58 AMG). Die „Tierhalter-Arzneimittel-Nachweisverordnung“ gilt auch für apothekenpflichtige Homöopathika.

### Phytotherapeutika

Phytotherapeutika (Synonym: Phytopharmaka) sind Fertigarzneimittel aus pflanzlichen Bestandteilen. Pflanzen und Pflanzenteile dienen als Ausgangsmaterial für Arzneizubereitungen, wie Presssäfte, Extrakte, Tinkturen, die wirksame Bestandteile sind. Isolierte pflanzliche Wirkstoffe zählen nicht zu den Phytotherapeutika, denn den Reinsubstanzen fehlen die an der Gesamtwirkung beteiligten natürlichen Begleitstoffe der Heilpflanzen. Auch Kombinationen aus pflanzlichen Bestandteilen mit synthetischen Substanzen oder Antibiotika gelten nicht als Phytopharmaka. Hingegen können sie Vitamine oder Mineralstoffe enthalten, sofern diese die Wirkung im Hinblick auf das Anwendungsgebiet oder die Anwendungsgebiete ergänzen. Die Definition ist im Hinblick auf arzneimittelrechtliche Bestimmungen wichtig, denn als Alternative zur Zulassung eines pflanzlichen Arzneimittels gibt es seit 2005 (14. AMG-Novelle) die Möglichkeit einer Registrierung als „traditionelles pflanzliches Arzneimittel“ (§ 39a AMG). Kenntnisse zu erwünschten und unerwünschten Wirkungen basieren bei den meisten (auch zugelassenen, sogenannten „well-established medical use“) Heilpflanzen vorwiegend auf dem traditionell überlieferten Erfahrungswissen. Für Human-Phytotherapeutika wurden Pflanzenmonographien mit entsprechend positiver oder negativer Bewertung als Grundlage für Zulassungen bzw. für Registrierungen erstellt. Viele Pflanzen, die in Homöopathika enthalten sind, gelten in der Phytotherapie aufgrund einer ungünstigen Nutzen-Risiko-Relation als obsolet (z.B. *Aconitum napellus*). Rund 2700 Human-Phytotherapeutika sind derzeit in Deutschland zugelassen bzw. in geringerer Zahl registriert. Hingegen sind nur ca. 30 **Tier-Phytotherapeutika** im Handel (Richter & Löscher, im Druck). Im Gegensatz zu den Tierhomöopathika enthalten sie ausschließlich freiverkäufliche Pflanzen(bestandteile), die eine geringe Toxizität besitzen, wie Eichenrinde. Außerdem sind die verkehrsfähigen Tier-Phytotherapeutika ausschließlich zur oralen oder lokalen Applikation bestimmt.

Für die **Herstellung von Phytotherapeutika** durch den Tierarzt gelten alle rechtlichen Bestimmungen wie für konventionelle Arzneimittel (§ 13 Absatz 2, § 21 Absatz 2a, AMG). Zum Beispiel darf der Tierarzt Herstellungen aus freiverkäuflichen Arzneipflanzen vornehmen, nicht

hingegen aus apothekenpflichtigen. Dabei sind die Anforderungen an die Arzneimittelqualität zu beachten.

Auch für die **Anwendung, Abgabe und Verschreibung von Phytotherapeutika** gibt es im Gegensatz zu den Homöopathika keine arzneimittelrechtlichen Erleichterungen. Wie bei konventionellen Arzneimitteln ist der Verkehrsstatus (freiverkäuflich vs. apothekenpflichtig) wichtig. Viele Arzneipflanzen bzw. Bestandteile (z.B. Blüten, Öle) sind freiverkäuflich (§ 44 AMG; VO über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel). Zum Beispiel greifen die rechtlichen Bestimmungen nach § 56a nicht für freiverkäufliche Phytotherapeutika. Sie dürfen im Gegensatz zu apothekenpflichtigen Pflanzen auch ohne Vorliegen eines Therapienotstands umgewidmet werden. Allerdings gilt für freiverkäufliche und apothekenpflichtige Phytotherapeutika gleichermaßen, dass sie bei Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen, nur dann angewendet werden dürfen, wenn sie in den Anhängen I, II oder III der Verordnung EWG 2377/90 aufgeführt sind. Eine Reihe von Pflanzen wurde in Anhang II aufgenommen oder gehören zu den „out of scope“ bzw. E-Nummer-Substanzen. Dabei handelt es sich im Gegensatz zu den in Anhang II genannten Homöopathika überwiegend um freiverkäufliche Pflanzen, darunter einige „Futterpflanzen“ wie Brennnesselkraut. Für Tier-Phytotherapeutika sind – von wenigen Ausnahmen abgesehen – Wartezeiten von 0 Tagen festgelegt. Im Falle der tierartlichen Umwidmung sind für apothekenpflichtige Phytotherapeutika die Mindestwartezeiten gemäß TÄHAV anzugeben.

## Literatur

1. Löscher W, Richter A (2006): Homöopathika. In: Löscher W, Ungemach FR, Kroker R (Hrsg.): Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. 7. Aufl., Stuttgart, Parey Verlag, 434-465.
2. Richter A, Löscher W (2009) Phytotherapeutika. In: Löscher W, Ungemach FR, Kroker R (Hrsg.): Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. 8. Aufl., Stuttgart, Parey (im Druck).



# Chronische Borreliose beim Pferd – homöopathische Therapie und Fallverlauf

**Birgit Mosenheuer\***

Moosach

## Hintergrund

Die klassische Homöopathie beruht in ihrer Wirkungsweise auf dem, von ihrem Begründer, dem Meißener Arzt, Apotheker und Chemiker Samuel Hahnemann, entdeckten Ähnlichkeitsprinzip („Similia similibus curentur“):

„Jedes wirksame Arzneimittel erregt im menschlichen Körper eine Art von eigener Krankheit. Man ahme die Natur nach, welche zuweilen eine chronische Krankheit durch eine andere hinzukommende heilt und wende in der zu heilenden (vorzüglich chronischen) Krankheit dasjenige Arzneimittel an, welches eine andere, möglichst ähnliche künstliche Krankheit zu erregen imstande ist und jene wird geheilt werden ...“.

Es gilt also bei einer homöopathischen Anamnese, die Gesamtheit der individuellen Krankheitssymptome eines Tierpatienten, seine KRANKHEIT, mit allen Sinnen zu erfassen und diese mit den Symptomen der homöopathischen Arzneien zu vergleichen. Indem man dann das ähnlichste Arzneimittel auswählt und verabreicht, wird das Immunsystem des Organismus aktiviert und die Krankheit kann überwunden werden.

Angestrebt wird immer die Heilung, das völlige Verschwinden aller Symptome auf allen Ebenen.

Die klassische Homöopathie, die im Gegensatz zur Homöopathie mit Komplexmitteln ausschließlich mit Einzelmitteln nach klar erkannten Regeln und Gesetzmäßigkeiten arbeitet, stellt sowohl in der raschen Behandlung akuter Krankheiten als auch in der möglichen Heilung chronischer Krankheitsprozesse eine überzeugende und kostengünstige Alternative zur Allopathie dar.

Ihre Arbeitsweise wird anhand eines Pferdes, das an chronischer Borreliose erkrankt ist, dokumentiert.

## Fallbeschreibung

1997 geborener Westfalenwallach

Vorstellung im Juli 2008: klinische Diagnose: chronische Borreliose, akuter Schub.

Blutbild: deutlich erhöhte Borrelien-Antikörper (IgM und IgG).

## Anamnese mit chronologischem Krankheitsverlauf:

Mit 2,5 Jahren als Wallach gekauft.

Immer schon sehr steif in der Bewegung und unter dem Reiter.

Seitliche Biegungen seit jeher sehr schwierig.

7/2007: Infekt, geschwollene Mandibularlymphknoten.

---

\* Birgit@Mosenheuer.de

Herbst 2007: „Kreislaufprobleme“ nach einem Turnier, legte sich hin, soff wenig (säuft generell wenig);-nach Kreislaufbehandlung mit Effortil besser.

1/2008: Druseähnlicher Infekt und geschwollene Mandibularlymphknoten, kein Fieber. Kleines Sarkoid innen am rechten Ellbogen.

2/2008: Leichte Hufrehe vorne beidseits, ging „fühlig“, Wendeschmerz.

Gesamter Schlauch stark angeschwollen, feucht-schmierige Absonderungen am Penischaft. Intensiver Geruch nach Smegma.

3/2008: Ab jetzt wiederkehrende Schwellungen der Mandibularlymphknoten, wenn andere Pferde im Stall Infekte haben.

Erneute Lahmheit vorne rechts, Verdacht auf Hufgelenksentzündung.

Keinerlei Besserung, wird steifer. Will nicht vorwärtsgehen unter dem Reiter.

An kühleren Tagen schlechter, will dann die Box nicht mehr verlassen (sehr steif).

Bei Hitze frischer.

Seit 7/2008: Hautausschläge, vereinzelte kleine Stellen, krustig-trocken, geruchlos, am Kopf beginnend bis zur Kruppe.

Parotis immer wieder angeschwollen, vor allem nach dem Koppelgang.

#### Verhalten:

Ausgeglichenes, introvertiertes Pferd.

Sensibles, sehr braves, ruhiges Pferd im Umgang.

Wird gerne gestreichelt, nicht aufdringlich.

Unkompliziert, freundlich, sympathisch.

Brav beim Springen und im Gelände, geht Dressur bis Klasse M.

Immer leicht gestresst beim Reiten, wirkt griesgrämig. Eher träge beim Reiten. Kein besonderer Ehrgeiz!

Alles Neue überfordert ihn, er braucht Zeit, bis er etwas kann, dann sitzt es. Jeder Druck macht ihn nervös.

Auf dem Turnier ist er angespannt, schnauft nicht mehr richtig durch, nach mehreren Prüfungen wird es besser. „Versagensängste“ auf dem Turnier, zu Hause kann er es.

Verträgt sich gut mit Artgenossen.

Jetzt oft teilnahmslos, will in Ruhe gelassen werden.

Reaktion auf ungerechte Behandlung (bei ihm oder nach Beobachtung bei anderen Pferden)? „Ich glaube, dass er die Rehe nach einem Erlebnis bekam, das er mit ansehen musste (ein anderes Pferd war bestraft worden!)“.

Klinische Untersuchung:

Eher zierlicher, distanziert wirkender, brauner Wallach.

Steht daneben ohne Körperkontakt herzustellen. Berührung wird geduldet, aber nicht eingefordert. „Gentlemanlike“.

Harte Schwellung am Abdomen vor der Schlauchöffnung, Schlauch leicht geschwollen.

Beim Vorreiten sehr steif und träge, muss deutlich getrieben werden. Rücken fest und unbeweglich.

Keine weiteren Befunde.

**Fallauswertung**

Die ermittelten Krankheitssymptome werden einer bestimmten Bewertung unterzogen, der HIERARCHISIERUNG.

An erster Stelle stehen auffallende, sonderliche und eigenheitliche Symptome (Organon, § 153), gefolgt von Verhaltenssymptomen (Geistes- und Gemütsymptome).

Die Allgemeinsymptome, die das Tier in seiner Gesamtheit betreffen, kommen an dritter Stelle, erst danach die mögliche Ursache der Erkrankung (Causa).

Die Lokalsymptome, die die einzelnen Organsysteme betreffen, stehen am Schluss, sie sind für die Wahl der Arznei am unwichtigsten.

Mit Hilfe eines REPERTORIUMS können die Symptome des Tieres zusammengefasst und die Arzneien, die diese Symptome verursachen (und damit gemäß dem Ähnlichkeitsprinzip auch heilen können!), ermittelt werden.

Im vorliegenden Fall ergibt sich folgende Repertorisation:

- Beschwerden durch Ungerechtigkeit
- Introvertiertes Wesen
- Braucht länger, bis er etwas Neues gelernt hat / versteht
- Aufregung auf dem Turnier, vor den Prüfungen
- Schlechter an kühlen Tagen
- Schwellung der Mandibularlymphknoten
- Schwellung der Parotis
- Sarkoid am rechten Ellbogen
- Rückensteifheit
- Vermehrte Smegmabildung
- Schlauchödem

Causticum Hahnemanni, eine von Hahnemann selbst hergestellte und geprüfte chemische Verbindung aus Kalk und doppelt-saurem, schwefelsaurem Kalium, steht bei der Gesamtheit der Symptome an erster Stelle.

Causticum ist das Mittel, das sehr stark auf Ungerechtigkeit reagiert („Druse nach ungerechter Behandlung eines anderen Pferdes, das er mit ansah“ – der Schlüssel zu diesem Fall).

Das introvertierte Verhalten, die seit langem bestehende Steifheit und das jetzt noch hinzugegetretene Sarkoid (Causticum als großes Warzenmittel) runden das Bild ab.

Entscheidend für die Wahl der richtigen Arznei ist immer, ob der Kern der Persönlichkeit des Tieres mit dem essentiellen Wesenszug der Arznei übereinstimmt. Jedes homöopathische Einzelmittel hat neben einer Fülle von Einzelsymptomen auch eine Art von Persönlichkeit, einen „roten Faden“, der es charakterisiert. Die Gesamtheit der Arzneimittelsymptome, das Arzneimittelbild, kann in jeder homöopathischen ARZNEIMITTELLEHRE nachgelesen werden.

### **Therapie und Verlauf**

Gabe von Causticum C 200 am 3.8.2008.

#### Follow-up am 26.8.2008:

- viel frischer und wacher
- Steifheit beim Reiten etwas besser!
- Hautausschläge heilen ab

#### Follow-up am 23.10.2008:

- Bewegungen werden weiter besser, beim Reiten nicht mehr so steif, man muss ihn weniger vorwärtstreiben
- Schlauch sauber und trocken
- keine Lahmheiten oder Rehesymptome
- Hautausschläge abgeheilt

Gabe von Causticum C 1000

#### Follow-Up am 28.1.2009:

- sehr frisch
- „war noch nie so gut beim Reiten wie jetzt“ (besser als vor den Krankheiten)
- Steifheit insgesamt stark gebessert, „gewisse Grundsteifheit ist geblieben“, seitliche Biegungen jetzt sehr gut
- Schlauch dünn und trocken
- nach Tetanusimpfung 2 Tage sehr steif, dann gut, wird nicht mehr Herpes geimpft
- Verhalten: entschiedener, sagt deutlicher seine Meinung
- er macht sehr gut mit bei der Arbeit, lernt schnell

Februar 2009: Borrelien-Ak im Normbereich!

### **Literatur**

1. Hahnemann S (1999): Organon der Heilkunst, 6.Auflage. Haug Verlag.
2. Krüger Ch (2006): Praxisleitfaden Tierhomöopathie. Sonntag Verlag.
3. Fraefel D (2007): Homöopathische Anamnese und Repertorisation bei Hund und Katze. Sonntag Verlag.
4. Vithoulkas G (1979): Medizin der Zukunft. Georg Wenderoth Verlag.
5. Schroyens (1995): Synthesis. Repertorium homoeopathicum syntheticum. Hahnemann Institut.

## Anatomie der Akupunkturpunkte

### Monika Egerbacher\*

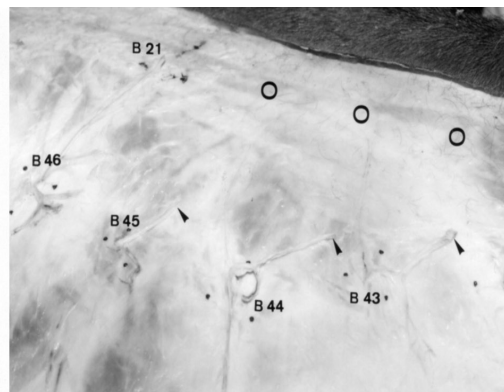
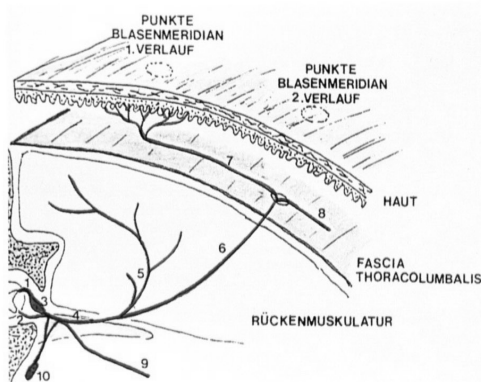
Institut für Histologie & Embryologie, Department für Pathobiologie, Veterinärmedizinische Universität Wien (Österreich)

### Der Akupunkturpunkt

In der traditionellen chinesischen Akupunktur bedeutet das Wort „Akupunkturpunkt“ (Shu Xue) Durchgang, Verbindung, Durchlass bzw. Loch. Daher ist die ursprüngliche Bedeutung eines Akupunkturpunktes (AP) ein Loch in der Haut, das mit einem oder mehreren inneren Organen kommuniziert und den Zustand des jeweiligen Organs reflektiert. Solche Stellen sind im Allgemeinen gekennzeichnet durch einen erniedrigten Hautwiderstand bzw. eine palpatorisch feststellbare Eindellung. Als Zeichen einer Veränderung bzw. Organstörung findet man am AP eine Erhöhung der Hauttemperatur, spontane Schmerzhaftigkeit oder erhöhte Drucksensibilität, manchmal sogar Rötung, Ödem, gesteigerte Exsudation und Schuppenbildung. Was aber ist das morphologische Substrat der Akupunkturpunkte?

### Anatomie

Bereits 1961 postulierte Kothbauer einen Zusammenhang zwischen Akupunkturpunkten und den Stellen, an denen die Hautnerven durch die oberflächliche Körperfaszie treten. Heine (1987) verifizierte erstmals diese Perforationen mit dem durchtretenden Gefäß-Nerven-Bündel beim Menschen. Dung (1984) beschreibt AP im Verlauf von großen peripheren Nerven (z.B. N. radialis, N. ulnaris) im Zusammenhang mit dem Verlauf der oberflächlichen Äste dieser Nerven, im Bereich von Durchtritten von Hautnerven durch die Faszie und – besonders im Bereich des Kopfes – an Stellen, wo Nerven durch Knochenöffnungen treten.



**Abb. 1:** Darstellung des Zusammenhanges zwischen dem Verlauf der Hautäste der Spinalnerven und den Punkten des Blasenmeridians. Ramus lateralis (6) mit seiner Aufzweigung in Ramus cutaneus medialis (7) und Ramus cutaneus lateralis (8). Die Rami cutanei mediales (Th 9–12, Pfeilkopf) bilden mit ihren Eintrittsstellen in die Haut die AP B 18, B 19, B 20 (siehe Kreise) und B 21 (siehe Aufzweigung)

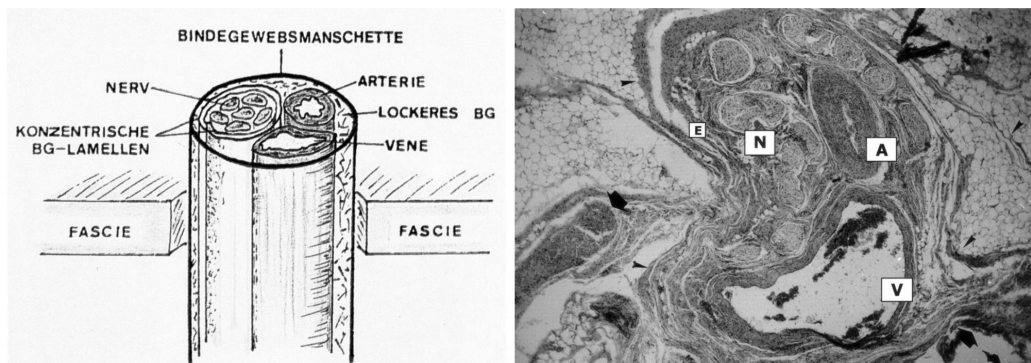
\* monika.egerbacher@vetmeduni.ac.at

Untersuchungen am Rumpf von Rindern und Hunden im Bereich des Blasen- und Gallenblasenmeridians ergaben, dass sich AP einerseits an Durchtrittsstellen von Hautästen durch die Fascia thoracolumbalis bzw. an Eintrittsstellen dieser Äste in das Stratum textulare der Haut befinden. Dazu wurden die AP zuerst an der intakten Haut mittels Hautwiderstandsmessung lokalisiert, markiert, nach der Tötung des Tieres mit Tätowierpaste dauerhaft gekennzeichnet und anschließend präparatorisch dargestellt (Egerbacher 1993; Egerbacher & Layroutz 1996; Egerbacher 2001).

Weitere Untersuchungen sowohl beim Menschen (Zerlauth *et al.* 1992) als auch bei verschiedenen Haustierarten bestätigten diese Ergebnisse (Draehmpaehl *et al.* 1993).

## Histologie

An den im Bereich der Faszienperforation entnommenen Proben beeindruckte histologisch die auffallende Anordnung der kollagenen Fasern in Form konzentrischer Lamellen um die Nerven und eine das gesamte Gefäß-Nervenbündel einschließende Bindegewebsmanschette (Abb. 2). Die Gefäß-Nervenbündel bestanden in der Regel aus einer Arterie ( $\varnothing$  bis zu 2 mm), einer Vene ( $\varnothing$  bis zu 4 mm) und mehreren Nervenfasikeln. Im lockeren Bindegewebe eingelagert fanden sich zusätzlich Arteriolen, Venolen, Kapillaren und Lymphgefäße, vereinzelt auch einige Fettzellen.



**Abb. 2:** Darstellung eines die Faszie (s. dicke Pfeile) perforierenden Gefäß-Nervenbündels im Bereich eines Akupunkturpunktes bestehend aus Vene (V), Arterie (A) und Nerv (N) mit umgebenden Epineurium (E) im Schema und histologischen Schnitt

## Akupunkturpunkt – Hautinnervation

Die morphologischen Charakteristika der AP am Rumpf sind einerseits Durchtritte von Gefäß-Nervenbündel durch die oberflächliche Körperfaszie, andererseits die Eintrittsstellen solcher Gefäß-Nervenbündel in die Dermis. Demnach fungiert die Faszie als Organisator für die Hautinnervation und Gefäßversorgung. Sie hat für sich selbst keine funktionelle Bedeutung, da AP auch an Stellen liegen, wo kein Faszien durchtritt (Extremitäten, Nerveneintritt in die Haut). Es muss daher angenommen werden, dass ein Gefäß-Nervenbündel einer bestimmten Größe selbst die für den AP wesentliche Struktur darstellt.

Die Verbindung zwischen Haut und Organ läuft über die Verschaltung der Afferenzen und Efferenzen im Rückenmark und/oder im sympathischen Grenzstrang als viszerokutaner bzw. kuti-viszeraler Reflex. Die anatomische Verschaltung in beiden Richtungen kann man funktionell als segmental-regulatorischen Komplex auffassen.

Es handelt sich nicht nur um reine Informationsübertragung vom gereizten (erkrankten) Organ zum entsprechenden AP an der Haut, sondern die Stimulierung von vegetativen Nerven führt zu einer Reaktion im Sinne einer neurogenen Entzündung an der Hautstelle (Schmerz, Schwellung, Rötung, Temperaturerhöhung). Dieses klinische Zeichen kann zur Diagnose herangezogen werden. Durch Nadelung am Punkt wird umgekehrt die Beeinflussung des Organs möglich.

Der erniedrigte Hautwiderstand an AP ist wahrscheinlich auf röhrenförmige, mit Elektrolyt (Lymphe, Plasma) gefüllte Strukturen, die senkrecht zur Hautoberfläche liegen, zurückzuführen.

### **Praktische Konsequenzen**

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Akupunkturpunkte mittels elektrischer Widerstandsmessung verlässlich aufzufinden sind. Die zur Verfügung stehenden Akupunkturpunkt-Karten stellen dazu brauchbare Orientierungshilfen dar. Die Akupunkturpunkte sind durch ihr Mitreagieren bei Organstörungen bzw. -veränderungen in Ergänzung zu klinischen Befunden diagnostisch einsetzbar. Durch Nadelung am Akupunkturpunkt können zugeordnete Organe beeinflusst werden. Dies kommt in bestimmten Fällen einer Therapie gleich (z.B. Lösung von Spasmen oder Schmerztherapie), muss im Allgemeinen aber als vegetative Regulation bezeichnet werden, die die Heilung unterstützt.

### **Literatur**

1. Dung HC (1984): Anatomical features contributing to the formation of acupuncture points. Am J Acupunct 12:139-143.
2. Draemphaehl D, Ottensmeier A, Kleinpeter A, Kiupel M (1993): Morphologische Untersuchungen an den Akupunkturpunkten und Meridianen bei Katzen und Hunden. Dtsch Zschr Akup 36:104-113.
3. Egerbacher M (1993): Veterinärakupunktur: Anatomische und histologische Struktur ausgewählter Akupunkturpunkte bei Rind und Hund. Dtsch Zschr Akup 36:75-80.
4. Egerbacher M, Layroutz A (1996): Der Akupunkturpunkt. Ergebnisse histologisch-anatomischer Untersuchungen von Körper- und Ohr-Akupunkturpunkten. Wien Tierärztl. Mschr. 83:359-365.
5. Egerbacher M (2001): Anatomy and histology of selected bovine and canine acupuncture points. In: Schoen AM (Hrsg): Veterinary Acupuncture. 2nd Ed., Mosby Inc, St. Louis, p. 23-25.
6. Heine H (1987): Zur Morphologie der Akupunkturpunkte. Dtsch Zschr Akup 31:26-30.
7. Kothbauer O (1961): Über die Druckpunktdiagnose und Neuraltherapie bei Tieren. Wien Tierärztl Mschr 48:282-293.
8. Zerlauth B, Böheim C, Moriggl B (1992): Histologie der Akupunkturpunkte. Dtsch Zschr Akup 35:34-38.

## Einführung in die evidenzbasierte Medizin anhand der Kreuzbandchirurgie

**Michael Burger\***

Klinik und Poliklinik für Kleine Haustiere der FU-Berlin

Die Kreuzbandruptur ist eine der häufigsten orthopädischen Erkrankungen des Hundes. „Tibiaosteotomieverfahren wie TPLO und TTA gelten heute allgemein als ‚state of the art‘ zur chirurgischen Versorgung von Kreuzbandrupturen des Hundes, weil die Ergebnisse besser sind als bei traditionellen Verfahren mit intra- oder extrakapsulärem Bandersatz.“ Aber ist diese Aussage tatsächlich durch Studien belegt? Gibt es Vergleichsstudien, und sind die Aussagen dieser Studien wahr, relevant und klinisch anwendbar?

Werkzeuge um diese Fragen zu beantworten bietet die **evidenzbasierte Medizin (EbM)**. Der Begriff leitet sich ab vom englischen *evidence-based medicine* auf Beweismittel gestützte Medizin. Die deutsche Übersetzung *evidenzbasierte Medizin* ist jedoch etwas unglücklich gewählt. *Evidenz* bedeutet im Deutschen eigentlich das Gegenteil zum englischen *evidence* (Beweis, Beleg), nämlich Offensichtlichkeit (die keines Beweises bedarf). Deshalb wurde auch vorgeschlagen, im Deutschen den Begriff nachweisorientierte Medizin zu verwenden. EbM ist im Grunde nichts Neues und Geheimnisvolles. EbM ist die kritische Durchleuchtung der Literatur und das Handeln nach wissenschaftlichen Grundsätzen in Diagnostik und Therapie. Wissenschaftlichkeit ergibt sich aus dem Zweifel an der aufgestellten Theorie (bisherigen Behandlungsmethode). Evidenzbasiertes Vorgehen ist somit eine Selbstverständlichkeit und stellt die Grundlage jeder empirischen Wissenschaft dar.

Die EbM prüft, wie gut die Ergebnisse einer Studie der Realität entsprechen. Die EbM beruht auf dem jeweiligen aktuellen Stand der klinischen Medizin auf der Grundlage valider, klinisch relevanter Studien, die einen Sachverhalt erhärten oder widerlegen. Die Evidenz aus medizinischen Veröffentlichungen wird auch als *externe Evidenz* bezeichnet. Diese externe klinische Evidenz kann jedoch erst durch die individuelle klinische Expertise des Arztes umgesetzt und praktisch angewendet werden. Unter klinischer Expertise, die auch als *interne Evidenz* bezeichnet wird, versteht man das Können und die Urteilskraft, die Ärzte durch ihre Erfahrung und klinische Praxis erwerben. In der klinischen Praxis der EbM bedeutet dies die Integration individueller klinischer Expertise (*interne Evidenz*) mit der besten verfügbaren Evidenz aus systematischer Forschung (*externe Evidenz*). EbM ist demnach der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten (Sackett 1996).

Die Beurteilungsinstrumente der EbM sind Methoden der klinischen Biometrie und Epidemiologie. Dadurch lässt sich die publizierte Literatur je nach Studiendesign bzw. Beweisstärke in verschiedene Evidenzstufen einteilen:

---

\* burger.michael@vetmed.fu-berlin.de



- Stufe 1: systematische Übersichtsarbeiten (Metaanalysen) über randomisierte, kontrollierte und verblindete Studien
- Stufe 2: mindestens eine randomisierte, kontrollierte Studie
- Stufe 3: unkontrollierte, jedoch methodisch gut konzipierte klinische Fallserien
- Stufe 4: methodisch schlecht konzipierte Fallserien, Fallberichte, In-vitro-Studien, Expertenmeinungen

Die Einteilung in Evidenzklassen ist wichtig, um den Nutzen und die Risiken von Behandlungsmethoden möglichst gut beurteilen zu können. Studien der Stufe 1 haben die beste Evidenz. Randomisierte, kontrollierte Studien haben die höchste Beweiskraft, dass eine bestimmte Therapie tatsächlich wirksam oder unwirksam ist. Aus der Evidenzstärke lassen sich Empfehlungsgrade ableiten:

- Grad 1: starke Empfehlung für oder gegen eine bestimmte Therapie
- Grad 2: schwache Empfehlung für oder gegen eine bestimmte Therapie
- Grad 3: Empfehlung offen, Studienlage kann weder den Nutzen noch den Schaden einer bestimmten Therapie belegen

Studien ab Stufe 3, wie z.B. unkontrollierte Fallserien, sollten nicht zu einer Therapieempfehlung verwendet werden. Die Ergebnisse solcher Studien sollten lediglich zur Erstellung einer Hypothese dienen, die dann durch randomisierte, kontrollierte Studien überprüft werden muss.

Diese Forderung kann in der Tiermedizin derzeit kaum erfüllt werden, da wir vielfach überhaupt keine Studien der Stufe 1 und 2 haben und damit handlungsunfähig wären. Diese Situation sollte uns aber aufrütteln, unser tierärztliches Handeln stets kritisch zu hinterfragen und uns bewusst machen, dass es für den Nutzen vieler Therapien, die wir durchführen, überhaupt keine klaren Nachweise gibt. Dass wir tatsächlich den Nutzen einer bestimmten Therapie oft falsch einschätzen zeigt sich, wenn wir die Prinzipien der EbM anwenden. Die Neubewertung vieler bisher etablierter und fälschlicherweise als wirkungsvoll und richtig erachteter Therapiemaßnahmen ist der eigentliche Fortschritt den die EbM mit sich bringt.

Ein sehr beeindruckendes Beispiel ist der Einsatz von Kortikosteroiden beim Schädelhirntrauma (SHT). Über 30 Jahre galt Kortison wegen seiner starken antiinflammatorischen, membranstabilisierenden und vermeintlich neuroprotektiven Wirkung als wichtiger Bestandteil der Therapie des SHT. In einer großen prospektiven, verblindeten, randomisierten und placebo-kontrollierten Studie (CRASH trial collaborators 2004) wurde letztendlich nachgewiesen, dass Kortikosteroide das neurologische Outcome in keiner Weise verbessern und sogar gegenüber der Placebogruppe eine höhere Mortalität verursachen. So wurden die bisherigen pathophysiologischen Auffassungen über das SHT, die sogar vielfach in experimentellen Studien belegt wurden, in den Grundfesten erschüttert. Dieses Beispiel zeigt sehr deutlich, dass eine Therapie, deren tatsächliche Wirksamkeit in der klinischen Realität nicht nachgewiesen wurde, einem Blindflug gleicht.

Wie ist nun die Evidenzlage bei der Kreuzbandchirurgie des Hundes? Aragon & Budsberg (2005) konnten bei der Sichtung der vorhandenen Literatur keine validen Studien finden, die beweisen, dass bestimmte Methoden (inkl. TPLO, TTA) bessere Erfolge erzielen als andere. Von 28 Studien waren 5 der Evidenzstufe 3 und 23 der Evidenzstufe 4 zugeordnet. Es gab keine einzige Publikation der Stufe 1 oder 2.

Bei den Publikationen zur Kreuzbandchirurgie handelt es sich in der Regel um Fallserien ohne Kontrollgruppen. Aufgrund der großen Heterogenität der Gruppen, der Studiendesigns und der Beurteilungskriterien können die Ergebnisse dieser Studien kaum miteinander verglichen werden.

Bisher liegen nur 5 Studien mit Kontrollgruppen (Vergleichsgruppen) vor, bei denen eine Osteotomiemethode (TPLO) mit einer traditionellen Operationsmethode (z.B. extrakapsulärer Bandersatz, Faszienstreifen „over the top“) verglichen wurden (Conzemius 2005; Kloene 2005; Lazar 2005; Matis 2006; Cook 2008). Keine dieser Studien war verblindet oder randomisiert.

Patientenbesitzer, die wissen, dass bei ihrem Tier eine neue und vermeintlich bessere Therapie angewendet wird, werden ebenso wie der behandelnde Tierarzt eine positive Erwartungshaltung einnehmen. Dadurch werden die Wahrnehmung und die Berichterstattung von Ereignissen beeinflusst. In einer verblindeten placebokontrollierten Studie von Jaeger *et al.* (2006) über den analgetischen Effekt von Golddrahtimplantation bei Coxarthrose konnte dieses Phänomen eindrücklich demonstriert werden. Selbst in der Placebogruppe wurde eine über 50 %ige Schmerzreduktion erreicht.

Randomisierung ist die zufällige Zuteilung zu verschiedenen Behandlungsgruppen. Sie ist essentiell, um bekannte und unbekannte Störgrößen gleichmäßig zu verteilen, sodass möglichst keine systematischen Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen entstehen. Dadurch steigt die Wahrscheinlichkeit, dass der beobachtete Effekt tatsächlich der Therapie zuzuschreiben ist.

Oft wird die zu untersuchende Hauptvariable (Operationsmethode) durch eine Vielzahl von Nebenvariablen (Gelenkzugang, Meniskus, Begleitmedikation, Kontrollzeiträume usw.) unterschiedlich beeinflusst. Dadurch werden die interne Validität (Zuverlässigkeit und Richtigkeit der Ergebnisse) und die externe Validität (Grad der Allgemeingültigkeit, Umsetzbarkeit der Ergebnisse auf die Gesamtpopulation) der Studien negativ beeinflusst. So finden sich in der Studie von Kloene (2004) und Matis (2006) bei den zu vergleichenden Operationsmethoden unterschiedliche Gelenkzugänge. Aus zahlreichen Studien (Lukoschek *et al.* 1988; Brahm 2004; Hoelzler 2004; Lineberger *et al.* 2005) ist bekannt, dass je nach Zugangsart (Arthrotomie, Miniarthrotomie, Arthroskopie, keine Gelenkeröffnung) unterschiedliche Grade von Funktionsverlusten und Arthroseentwicklung zu erwarten sind. Auch eine Meniskusläsion und deren unterschiedliche Behandlungsmöglichkeiten (partielle oder totale Resektion, Meniskusrelease) beeinflussen das Operationsergebnis und bewirken so eine systematische Verzerrung (Bias) der Ergebnisse. Der Störfaktor Meniskus wurde in den Studien von Kloene (2005), Lazar (2005), Matis (2005) und Cook (2008) nicht beachtet. Nur die Studie von Conzemius (2005) hatte eine homogene Population mit wenigen unterschiedlichen Nebenvariablen. Es wurden ausschließlich Labradore mit einseitiger Kreuzbandruptur und Meniskusschaden in die Studie aufgenommen. Bei allen Gruppen wurden eine Arthrotomie und eine Meniskusresektion durchgeführt.

Um möglichst valide Ergebnisse zu erhalten, ist neben dem randomisierten, kontrollierten Studiendesign und der Gruppenhomogenität auch die Wahl der Beurteilungskriterien (Zielparameter, Endpunkte) entscheidend. Häufig wird das Ergebnis von subjektiven und wenig reproduzierbaren (Besitzerbefragung, klinische Lahmheitsuntersuchung) oder nicht relevanten (Arthrosegrad) Surrogat-Endpunkten abgeleitet. Wie zahlreiche Untersuchungen zeigen, korreliert der Osteoarthrosegrad bei Kreuzbanderkrankungen nicht mit dem Lahmheitsgrad (Roy *et al.* 1992; Vasseur & Berry 1992; Chauvet *et al.* 1996; Evers *et al.* 1997; Gordon *et al.* 2003). Selbst die subjektive klinische Lahmheitsbeurteilung korreliert wenig mit objektiven Daten aus der Ganganalyse (Waxmann *et al.* 2008). Nur in der Studie von Conzemius (2005) und von Matis (2006) wurde die

Ganganalyse als objektives Bewertungskriterium angewendet. Aufgrund des Studiendesigns sind jedoch nur die Ergebnisse von Conzemius als valide zu werten. Hier erzielten die TPLO und die Stabilisierung mit extrakapsulärem Fadenzügel gleich gute Ergebnisse in der Ganganalyse. Beide schnitten besser ab als die Stabilisierung mit einem Faszienstreifen „over the top“.

Über das postoperative Management (Medikamente, Physiotherapie), das ebenfalls die Ergebnisse der Operationsmethoden verzerren kann, sind so gut wie keine Angaben in den genannten Studien zu finden.

Fazit: Aufgrund der derzeitigen Studienlage kann nicht behauptet werden, dass Osteotomiemethoden bessere Ergebnisse erzielen als traditionelle Operationsmethoden.

Bei gleichen klinischen Ergebnissen sind die Häufigkeit und der Schweregrad von möglichen Komplikationen, die Kosten und die Operationsdauer weitere Entscheidungskriterien für oder gegen eine bestimmte Operationsmethode. So ist die Komplikationsrate bei den Osteotomien (Pacchiana 2003; Priddy 2003; Hoffmann 2006; Stauffer 2006; Lafaver 2007; Voss 2008) mit 19–26 % höher als bei den traditionellen Methoden (Dulisch 1981; Dupuis 1994; Allgoewer 2000; Ertelt 2004; Cook 2008) mit 5–21 %. Zudem ist der Schweregrad der Komplikationen bei den Osteotomien deutlich höher (Frakturen, Osteomyelitis). Evans *et al.* (2006) stellte in einer Metaanalyse fest, dass man mit einem extrakapsulärem Fadenzügel 6-mal wahrscheinlicher hilft als zu schaden, während man mit der TPLO nur 3-mal wahrscheinlicher hilft als zu schaden.

Auch McCarthy (2009) stellt in einem erst kürzlich publizierten Editorial im Journal of Small Animal Practice die Frage, ob wir bei der Kreuzbandchirurgie derzeit wirklich das richtige tun und ob man Osteotomiemethoden, die zudem sehr viel höhere Komplikationsraten und Kosten verursachen, tatsächlich empfehlen darf.

## Literatur

1. Sackett *et al.* (1996): Evidence based medicine: What it is and what it isn't. Brit Med J 312: 71-72.
2. Aragon CL & Budsberg SC (2005): Applications of evidence based medicine: cranial cruciate ligament repair in the dog. Vet Surg 34: 93-98.
3. CRASH trial collaborators (2004): Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10.008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. Lancet 364: 1321.
4. Conzemius MG *et al.* (2005): Effect of surgical technique on limb function after surgery for rupture of the cranial cruciate ligament in dogs. J Am Vet Med Assoc 226: 232-236.
5. Kloene P (2005): Therapieergebnisse bei Hunden mit einer (Teil-)Ruptur des Ligamentum cruciatum craniale nach Arthroskopie und minimal-invasiver lateraler Fadenzügelung sowie nach Tibial Plateau Leveling Osteotomy (TPLO). Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover.
6. Lazar TP *et al.* (2005): Long-term radiographic comparison of tibial plateau leveling osteotomy versus extracapsular stabilization for cranial cruciate ligament rupture in the dog. Vet Surg 34:133-141.
7. Matis U *et al.* (2006): TPLO - Can we quantify outcome with radiographs and computerized gait analysis. In: Schramme *et al.* (Hrsg.): Proceedings of the 15th Annual Scientific Meeting of the European College of Veterinary Surgeons, Sevilla.
8. Cook J *et al.* (2008): Minimally invasive approach to CCL treatment. In: Vezzoni *et al.* (Hrsg.): Proceedings of the 14th ESVOT Congress, München.
9. Lukoschek M *et al.* (1988): Arthrotomie- ein Präarthrosefaktor? Aktuelle Traumatol. 18: 163-167.

10. Brahm T (2004). Umstellungsosteotomie des Tibiaplateaus nach B. Slocum zur Behandlung der vorderen Kreuzbandruptur beim Hund – Retrospektive Erhebungen an 115 Fällen. Dissertation Ludwig-Maximilians-Universität, München.
11. Hoelzler MG *et al.* (2004): Results of arthroscopic versus open arthrotomy for surgical management of cranial cruciate ligament deficiency in dogs. *Vet Surg* 33:146-53.
12. Lineberger JA *et al.* (2005): Comparison of radiographic arthritic changes associated with two variations of tibial plateau leveling osteotomy. *Vet Comp Orthop Traumatol.* 18:13-7.
13. Roy RG *et al.* (1992): A retrospective evaluation of stifle osteoarthritis in dogs with bilateral medial patellar luxation and unilateral repair. *Vet Surg* 21: 475-479.
14. Vasseur PB & Berry CR (1992): Progression of stifle osteoarthritis following reconstruction of the cranial cruciate ligament in 21 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 28: 129-136.
15. Chauvet AE *et al.* (1996): Evaluation of fibular head transposition, lateral fabellar suture, and conservative treatment of cranial cruciate rupture in large dogs: a retrospective study. *J Am Anim Hosp Assoc* 32: 247-255.
16. Evers P *et al.* (1997): Clinical and radiographic evaluation of intertrochanteric osteotomy in dogs: A retrospective study of 18 dogs. *Vet Surg* 26: 217-222.
17. Gordon WJ *et al.* (2003): The relationship between limb function and radiographic osteoarthritis in dogs with stifle osteoarthritis. *Vet Surg* 32: 451-454.
18. Pacchiana PD *et al.* (2003): Surgical and postoperative complications associated with tibial plateau leveling osteotomy in dogs with cranial cruciate ligament rupture: 397 cases (1998-2001). *J Am Vet Med Assoc*; 222: 184-93.
19. Priddy NH *et al.* (2003): Complications with and owner assessment of the outcome of tibial plateau leveling osteotomy for treatment of cranial cruciate ligament rupture in dogs: 193 cases (1997-2001). *J Am Vet Med Assoc* 222: 1726-32.
20. Hoffmann DE *et al.* (2006): Tibial tuberosity advancement in 65 canine stifles. *Vet Comp Orthop Traumatol* 19: 219-27.
21. Stauffer KD *et al.* (2006): Complications Associated With 696 Tibial Plateau Leveling Osteotomies (2001-2003). *J Am Anim Hosp Assoc* 42:44-50.
22. Lafaver S *et al.* (2007): Tibial tuberosity advancement for stabilization of the canine cranial cruciate ligament-deficient stifle joint: Surgical technique, early results, and complications in 101 dogs. *Vet Surg.* 36: 573-586.
23. Voss K *et al.* (2008): Force plate gait analysis to assess limb function after tibial tuberosity advancement in dogs with cranial cruciate ligament disease. *Vet Comp Orthop Traumatol* 21: 243-249.
24. Dulisch ML (1981): Suture reaction following extra-articular stifle stabilization in the dog. Part I: a retrospective study of 161 stifles. *J Am Anim Hosp Assoc* 17: 569-571.
25. Dupuis J *et al.* (1994): Evaluation of Fibular Head Transposition for Repair of Experimental Cranial Cruciate Ligament Injury in Dogs. *Vet Surg* 23: 1-12.
26. Allgoewerl *et al.* (2000): Zwei intra-extraartikuläre Stabilisationsverfahren zur Therapie der Ruptur des Ligamentum cruciatum craniale im Vergleich: Methode (mod.) nach Flo und Methode nach Meutstege. *Kleintierpraxis* 45, 95-103.
27. Evans R *et al.* (2006): Evidence-based comparison of surgical technique for rupture of the cranial cruciate ligament in dogs. *Proceedings of the 2006 World Veterinary Orthopedic Congress and Veterinary Orthopedic Society Meeting.* 171.
28. McCarthy R (2009): Cranial cruciate ligament injury in dogs - are we really making any progress? *J. Small Anim Pract* 50: 209-210.

### Weiterführende Literatur

- a) Greenhalgh T (2006): How to read a paper. The basics of evidence-based medicine. 3. Aufl. Blackwell-Publishing, Malden, Oxford, Carlton.

- b) Kunz R *et al.* Hrsg. (2007): Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis. 2. Aufl. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln.
- c) Schmidt P Hrsg. (2007): Evidence-Based Veterinary Medicine. Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice, 37: 409-616, Elsevier.

## Alternative Methoden vs. evidenzbasierte Tiermedizin

**Marian C. Horzinek\***

Bilthoven (Niederlande)

Wenn die Evidenz für ihre Wirksamkeit erbracht worden ist, werden alternative Behandlungsmethoden von der Schulmedizin übernommen; solange dies nicht geschehen ist, haben sie experimentellen Charakter und unterliegen den Kriterien der Wiederholbarkeit und ethischen Vertretbarkeit. Es sollte allen daran gelegen sein, den Vorgang der Beweisführung zu fördern, denn es geht hier um das Ansehen des Berufs. Dieser hat sich aus mittelalterlichen Anfängen zu einem respektablen biomedizinischen Arbeitsgebiet gemausert und sollte nicht in seine kabbalistischen Kinderjahre zurückfallen. Die Neigung des Bürgers jedoch, heute alles „natürlich“ und „biologisch“ haben zu wollen, öffnet dem mystischen Glauben Tür und Tor. Vor allem Studierenden sollte klar gemacht werden, dass es Unterschiede gibt zwischen Folklore und Sachkenntnis, zwischen einer subjektiven und der objektiven Wirklichkeit.

Wir leben in einer naturwissenschaftsfeindlichen Zeit. Wenn inhaltliche Argumente gegen Ergebnisse der Forschung bemüht werden, dann etwa in dem Stil „... der eine Wissenschaftler sagt dies, der andere jenes, und man wisse daher nichts Genaueres ...“ und noch ärger „... es gibt schließlich einen Unterschied zwischen Theorie und Praxis ...“

Die erste Feststellung ist korrekt; sie begründet jedoch eine Unverbindlichkeit von Forschungsergebnissen keineswegs, im Gegenteil: Sie ist der Motor des Fortschritts schlechthin. Die heutigen kenntnistheoretischen Einsichten gründen sich auf die Gedanken von Thomas Kuhn (1922–1996) und Sir Karl Popper (1902–1994). Kuhn beschreibt die Wissenschaft als das Wechselspiel zwischen Phasen des alltäglichen Forschungsbetriebs und der wissenschaftlichen Revolution, die einen Paradigmenwechsel nach sich zieht. Paradigmen von Theorien, die durch eine Revolution getrennt sind, bezeichnet Kuhn als unvereinbar („inkommensurabel“), so etwa die Humoralpathologie des Hippokrates mit den medizinischen Einsichten seit der Renaissance. Tatsächlich: „... der eine Wissenschaftler sagte dies (nämlich vor jeder Revolution), der andere jenes (Neue nach derselben) ...“.

Poppers Thesen hingegen betreffen eher den täglichen Forschungsbetrieb: Sein „kritischer Rationalismus“ beschreibt Wissenschaft als methodisches Vorgehen durch Versuch und Irrtum. Dem Forscher ist daran gelegen, Hypothesen zu verallgemeinern und durch Experimente zu prüfen, um ihre Schwächen zu erkunden. Experimente müssen somit nur mit dem Ziel der Widerlegung entworfen werden. Auf diese Weise ist eine schrittweise Annäherung an die objektive Wirklichkeit möglich. Und wiederum: „... der eine Wissenschaftler sagte dies (vor der Falsifikation), der andere jenes (nach derselben) ...“. Dieser periodische, dynamische Korrekturmechanismus unterscheidet Wissenschaft von Ideologie. Er bringt die Kritikkultur in der Forschung zum Ausdruck; man hat Gründe für dies und Gründe für jenes, und der Wissenschaftler beobachtet, welche Hypothesen alle Falsifikationsversuche überleben.

Als Zweites sei die Aussage „... es gibt schließlich einen Unterschied zwischen Theorie und Praxis ...“ untersucht. Ich höre sie nur von Praktikern und verstehe sie als eine Rechtfertigung von

---

\* horzinek@gmail.com

Maßnahmen, die zwar als unzulässig verstanden, aber dennoch durchgeführt werden. Mit anderen Worten: als bewusste Verstöße gegen den aktuellen Wissens- und Verfahrensstandard. So wird etwa eine Katze gegen Leukose geimpft, ohne zuvor auf das Vorliegen einer FeLV-Infektion getestet worden zu sein. Jeder Examenskandidat weiß, dass ein virämisches Tier nicht immunisiert werden kann. Der Tierarzt folgt damit in der Praxis der Sichtweise des Laien und ignoriert eine wissenschaftlich unwidersprochene Theorie. Es gibt dazu zwei mögliche Urteile:

1. weiß der Tierarzt, dass seine Maßnahme unwirksam ist und verkauft sie dennoch, dann ist das unethisch;
2. glaubt er, dass seine Maßnahme wirksam ist und verkauft sie deshalb, dann ist das ignorant.

Medizinische Standards werden aus Forschungsergebnissen, Lehrmeinungen und Expertenkommissionen gewonnen und in Publikationen niedergelegt. Der Standard wird – nach amerikanischer, einigermaßen schwammiger Definition – erfüllt, wenn man handelt wie ein Praktiker gleicher Erfahrung und Ausbildung unter den gleichen oder ähnlichen Bedingungen gehandelt hätte. Es ist das Resultat eines demokratischen Prozesses, der mit wissenschaftlicher Wahrheitsfindung nur bedingt zu tun hat; es geht hier um „bestimmen“, nicht um „erkennen“. Nur so ist zu verstehen, dass in der Vergangenheit der Aderlass, Haarseile und Brennen (Kauterisieren) und noch im 21. Jahrhundert unbewiesene Verfahren Eingang in das tierärztliche Handeln gefunden haben.

Die Zukunft unserer Gesellschaft sieht aber anders aus: evidenzbasierte Medizin, Standardisierung und juristische Absicherung. Biometrie und Statistik werden zwar in der Veterinärmedizin unterrichtet, die Exerzitien haben aber kaum zu Einsichten in Wahrscheinlichkeiten geführt. Es ist immer wieder überraschend, wenn die wissenschaftliche Einsicht mit persönlicher Erfahrung gleichgesetzt wird. Untersuchungen haben gezeigt, dass nur etwa ein Drittel aller medizinischen Behandlungen auf wissenschaftlicher Erkenntnis basieren. Die persönliche Erfahrung kann aber gefärbt sein und lässt keine Aussage darüber zu, ob die eingesetzten Methoden valide sind. Oft sieht man nur die Patienten wieder, die glauben, die Behandlung habe geholfen – die anderen wechseln zu einem Kollegen. Der Praktiker hat also eine Wahrnehmung, die durch Zufall bestimmt und keinesfalls repräsentativ ist. Hinzuzufügen wäre, dass Erfahrung kumuliert, dass die selektive Wahrnehmung eines gewünschten Phänomens die Vermutung zur subjektiven Gewissheit macht und schließlich zu einem Glaubensbekenntnis.

## Naturheilverfahren versus evidenzbasierte Medizin: Sind RTC und individuelle Therapie vereinbar?

**Sebastian Arlt\*, Wolfgang Heuwieser**

Tierklinik für Fortpflanzung, Fachbereich Veterinärmedizin, Freie Universität Berlin

### Einleitung

Die Nutzung von Naturheilverfahren, insbesondere der Akupunktur, der Homöopathie und der Phytotherapie, hat in den letzten Jahren in Europa und den USA erheblich zugenommen (Kessler *et al.* 2001; Evans 2008). Diese Entwicklung lässt sich auch in der Veterinärmedizin beobachten (Hektoen 2005). Gründe dafür sind unter anderem die Forderung nach alternativen Behandlungen seitens der Patientenbesitzer, das Entfallen von Wartezeiten bei der Behandlung landwirtschaftlicher Nutztiere und die rechtlichen Vorschriften des Ökolandbaus (EG-Öko-Verordnung 2092/91).

Auf den erhöhten Bedarf an alternativen Therapiemethoden reagieren die Tierärzte mit dem Besuch von entsprechenden Fort- und Weiterbildungsveranstaltungen. So wurden im Jahr 2009 in 18 von 59 Kursen der Akademie für tierärztliche Fortbildung (ATF) Themen aus dem Bereich der Naturheilverfahren angeboten. Die Diskussionen über den Einsatz und die wissenschaftliche Bewertung von Naturheilverfahren wird insbesondere vor dem Hintergrund der evidenzbasierten Medizin kontrovers und oftmals emotionsgeladen geführt (Wynn 1998; Rijnberk & Ramey 2007; Ferguson 2008). Mittlerweile stehen zahlreiche Studien unterschiedlicher Qualität zur Verfügung, die teils eine Wirksamkeit, teils eine Nichtwirksamkeit alternativmedizinischer Interventionen belegen. Zahlreiche Autoren betonen nachdrücklich den Bedarf an mehr hochwertiger Forschung. Andere Autoren sehen randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) grundsätzlich nicht als geeignete Instrumente an, anhand derer die Effektivität von Naturheilverfahren untersucht werden kann (Evans 2008).

### Individuelle Therapie

Ein besonderer Streitpunkt in der Diskussion ist die „individuelle Therapie“, die integrativer Bestandteil vieler Naturheilverfahren ist. Die Theorien setzen meist eine oftmals schwer definierbare Körperenergie voraus (Homöopathie: Dynamis; Akupunktur: Qi; Ayurveda: Doshas), die eine wesentliche Funktion in der Steuerung der Körperfunktionen und Aufrechterhaltung der Abwehrkraft besitzen soll. Störungen dieser Energie äußern sich je nach individuellem Zustand des Körpers in unterschiedlichen Symptomen. Aufgabe des Therapeuten ist es, die Symptome zu erkennen und eine entsprechende Diagnose zu formulieren. Die Anamneseerhebungen und die Untersuchungsgänge sind so ausgerichtet, dass beispielsweise auch besondere psychische Symptome, die Empfindlichkeit bestimmter Hautpunkte auf Berührung oder die Umstände, die zu Besserungen oder Verschlechterungen eines Zustandes führen, sehr intensiv betrachtet werden. Die Therapie zielt darauf ab, die Lebensenergie in den ungestörten Zustand zu überführen. Es wird beispielsweise nicht eine Bronchitis behandelt, sondern die Störung der Lebensenergie, welche die Bronchitis als Symptom hervorruft. Auch andere Symptome oder Besonderheiten des Patienten, die

---

\* arlt@bestandsbetreuung.de



aus konventioneller Sicht im Zusammenhang mit der Bronchitis unbedeutend sind, werden als Diagnosekriterium und zur Therapieauswahl genutzt. Mittels der Akupunktur soll z.B. das Gleichgewicht der Energien von Organen wiederhergestellt werden. Ein homöopathisches Präparat soll anhand einer ihm enthaltenen „Information“ die Lebensenergie dazu bewegen, sich wieder zu normalisieren. Phytotherapeuten kombinieren oft unterschiedliche Kräuter, um bestimmte Körperfunktionen zu unterstützen, die aus konventioneller Sicht nicht immer erkennbar in Zusammenhang mit einer vorherrschenden Erkrankung stehen. Daraus ergibt sich, dass Tiere mit gleicher konventioneller Diagnose naturheilkundlich oftmals ganz anders behandelt werden. Diese individuellen Ansätze erschweren die Durchführung von kontrollierten Studien erheblich.

### **Derzeitiger Stand der Forschung**

Zu veterinärmedizinischen Fragestellungen sind bisher nur wenige hochwertige Studien veröffentlicht worden. Daher ist ein Blick auf die zahlreichen humanmedizinischen Studien der letzten Jahre zur Einordnung der aktuellen Evidenz nützlich. So konnten mittlerweile einige Wirkmechanismen der Akupunktur nach konventionellen Gesichtspunkten erklärt und anhand experimenteller Studien reproduzierbar nachgewiesen werden (Ernst 2006). Metaanalysen klinischer Studien zeigten derzeit eine Wirksamkeit, z.B. bei postoperativen Zahnschmerzen und Erbrechen an (Birch *et al.* 2004). Die Akupunktur ist hingegen nachzeitigem Kenntnisstand nicht wirksam bei Raucherentwöhnung, Tinnitus und Gewichtsreduzierung (Linde *et al.* 2001). Die Wirkmechanismen der Homöopathie können nach heutigen wissenschaftlichen Maßstäben nicht nachvollzogen werden. Autoren humanmedizinischer Metaanalysen kamen zu dem Schluss, dass die Studienergebnisse positive Tendenzen aufzeigen, jedoch derzeit keine definitiven Schlussfolgerungen über eine Wirksamkeit homöopathischer Behandlungen zulassen. Eine neuere Metaanalyse zeigte, dass die Homöopathie keinen höheren Effekt als Placebomedikationen hat (Shang *et al.* 2005). Die Wirksamkeit vieler Phytotherapeutika ist wissenschaftlich anerkannt, da aus ihnen konventionelle Medikamente hervorgegangen sind, z.B. Digitalis und Atropin. Mehrere Metaanalysen zeigen einen heterogenen Stand der Forschung: Während für zahlreiche Pflanzen spezifische therapeutische Effekte nachgewiesen wurden, z.B. für das Johanniskraut, sind andere weitgehend unerforscht. Insbesondere sind viele Fragen zu Neben- und Wechselwirkungen und zu den Besonderheiten im Stoffwechsel der Tiere offen. In der Veterinärmedizin wurden in den letzten Jahren einige Studien zur Alternativmedizin veröffentlicht. Vielfach wurden homöopathische Kombinationspräparate verwendet, die nicht individuell eingesetzt wurden (Rijnberk & Ramey 2007; Arlt *et al.* 2009). Häufig weisen die Studien Mängel in Material und Methoden auf (Arlt 2006). Zusammenfassend lassen die veterinärmedizinischen Studien keine abschließende Auskunft über die Wirksamkeit oder Nichtwirksamkeit von Naturheilverfahren zu.

### **Forschungskonzepte zur Erfassung individueller Therapien**

Von unterschiedlichen Autoren wurden Konzepte für verblindete randomisierte, kontrollierte Studien entwickelt, die eine individuelle Therapie berücksichtigen. Diese fanden in der human- und veterinärmedizinischen Forschung bisher jedoch wenig Anwendung. So sieht ein Konzept für homöopathische oder phytotherapeutische Studien vor, dass ein Untersucher einem Patienten nach individueller Diagnostik ein spezifisches Präparat verschreibt (Schuette 1994). Zum Zwecke der

Verblindung erhält das Tier anschließend von einer zweiten Person entweder ein Verum oder ein Placebo. Die Folgeuntersuchungen können erneut vom Untersucher vorgenommen werden. Mit diesem Konzept wird nicht nur die Wirksamkeit des Präparats, sondern auch die Fähigkeit des Untersuchers, das richtige Präparat für den jeweiligen Patienten zu wählen, geprüft. Derartige Studien erfordern jedoch je nach der Anzahl auswählbarer Präparate eine enorme Tierzahl. Ein weiterer Ansatz ist, dass nur Probanden in eine Studie aufgenommen werden, zu denen ein spezifisches Präparat passt (Fisher *et al.* 1989). Dieses Konzept erfordert die Untersuchung zahlreicher potentiell in Frage kommender Patienten und eignet sich nur für häufig auftretende Indikationen. Multicenterstudien mit zentraler Datenerfassung sollen künftig ermöglichen, genügend hohe Patientenzahlen zu erhalten (Mathie *et al.* 2007).

In Studien zur Akupunktur sollten Folgeuntersuchungen stets nicht durch die behandelnde Person durchgeführt werden, da eine Verblindung nicht möglich ist. Studien mit unbehandelten Kontrollgruppen geben keinen Aufschluss darüber, ob in der Versuchsgruppe eine unspezifische Stichwirkung die getesteten Parameter beeinflusst. Auf der anderen Seite könnten gestochene Placebopunkte eine bisher unbekannte Akupunkturwirkung haben. Die mittlerweile verfügbaren Placebonadeln (ähnlich einem Theaterdolch wird die Nadel in den Griff und nicht in das Gewebe geschoben) können die Behandlung dem Patienten gegenüber verblinden, nicht jedoch dem Therapeuten gegenüber. Placebonadeln sind in Studien zur Veterinärakupunktur bisher nicht gebräuchlich.

## Diskussion

Der Bedarf an vermehrter veterinärmedizinischer Forschung im Bereich der Naturheilverfahren ist offensichtlich. Dabei müssen die gleichen Maßstäbe an die Studienqualität hinsichtlich Patientenzahl, Kontrollgruppen, Verblindung und Randomisierung wie an konventionelle Studien gesetzt werden. Zusätzlich können Studienkonzepte angewendet werden, die eine individuelle Therapie berücksichtigen. Gründe für das derzeitige Fehlen derartiger Studien sind oft der Mangel an Finanzierungsmöglichkeiten (Mathie *et al.* 2007) und an einer entsprechenden Forschungsinfrastruktur (Linde *et al.* 2001).

Es ist zu hoffen, dass künftig einige Fragen zu häufig angewendeten Naturheilverfahren beantwortet werden und wirksame von nicht wirksamen Interventionen getrennt werden können. Es ist zu beachten, dass jeweils Wirksamkeiten spezifischer Interventionen bei spezifischen Indikationen untersucht werden müssen. Verallgemeinerungen sollten unterlassen werden. Objektive Diskussionen in der Tierärzteschaft und an den Universitäten können letztlich die Forschung auf diesem Gebiet fördern und dazu beitragen, dass der Einsatz von Naturheilverfahren durch Personen ohne medizinisches Basiswissen vermieden werden kann.

## Literatur

1. Arlt S (2006): Naturheilverfahren auf dem Prüfstand. *Tieraerztl. Umsch.* 61: 332-333.
2. Arlt S, Padberg W, Drillich M, Heuwieser W (2009): Efficacy of homoeopathic remedies as prophylaxis of bovine endometritis. *J Dairy Sci.* In Press.
3. Birch S, Hesselink J, Jonkman F, Hekker T, Bos A (2004): Clinical research on acupuncture: Part 1. What have reviews of the efficacy and safety of acupuncture told us so far? *J Altern Complement Med.* 10: 468-480.

4. Ernst E (2006): Acupuncture - a critical analysis. *Journal of Internal Medicine*. 259: 125-137.
5. Evans S (2008) Changing the knowledge base in Western herbal medicine. *Social Science & Medicine*. 67: 2098-2106.
6. Ferguson B (2008): The end of conventional veterinary medicine. *Aust. vet J.* 86: 70.
7. Fisher P, Greenwood A, Huskisson E, Turner P, Belon P (1989): Effect of homeopathic treatment on fibrositis (primary fibromyalgia). *Br Med J*. 299: 365-366.
8. Hektoen L (2005): Review of the current involvement of homeopathy in veterinary practice and research. *Vet Rec*. 157: 224-229.
9. Kessler R, Davis R, Foster D, Van Rompay M, Walters E, Wilkey S, Kaptchuk T, Eisenberg D (2001): Long-term trends in the use of complementary and alternative medical therapies in the United States. *Ann Intern Med*. 135: 262-268.
10. Linde K, Vickers A, Hondras M, ter Riet G, Thormählen J, Berman B, M D (2001): Systematic reviews of complementary therapies - Acupuncture. *BMC Complement Altern Med*. 1.
11. Mathie R, Hansen L, Elliott M, Hoare J (2007): Outcomes from homeopathic prescribing in veterinary practice: a prospective, research-targeted, pilot study. *Homeopathy*. 96: 27-34.
12. Rijnberk A, Ramey D (2007): The end of veterinary homeopathy. *Austr Vet J*. 85: 513-516.
13. Schuette A (1994): Ist Forschung in der Veterinärhomöopathie gerechtfertigt? *Berl Münch Tierärztl Wschr*. 107: 229-236.
14. Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, Jüni P, Dörig S, Sterne J, Pewsner D, Egger M (2005): Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. *Lancet*. 366: 726-732.
15. Wynn SG (1998): Studies on use of homeopathy in animals. *JAVMA*. 212: 719-724.

## Akupunktur und Schulmedizin – Wie passt das zusammen?

**Christoph Lischer\***

Pferdeklinik, Freie Universität Berlin

### Einleitung

Die traditionelle chinesische Veterinärmedizin (TCVM) ist ein umfassendes medizinisches System, welches schon seit mehreren tausend Jahren praktiziert wird. Das System zur Diagnose, Behandlung und Prophylaxe von Gesundheitsstörungen wurde in China Hand in Hand mit der traditionellen chinesischen Medizin (TCM) für Menschen entwickelt und umfasst folgende Bereiche: Akupunktur, Moxibustion (Wärmebehandlung), Massage, Ernährung, Tierhaltung, Chirurgie und Kräutermedizin. Obwohl in einigen Ländern die Akupunktur von der jeweiligen nationalen tierärztlichen Organisation offiziell als Therapiemethode für Krankheiten von Tieren anerkannt ist, wird die TCVM in ihrer Gesamtheit sehr zwiespältig beurteilt. Das ist vor allem darin begründet, dass TCVM mit einem ausschließlich wissenschaftlichen/schulmedizinischen Ansatz nicht erklärbar und nicht verstehbar ist.

### Unterschiede zwischen TCVM und Schulmedizin

Mit beiden Methoden werden Krankheiten der verschiedenen Organsysteme diagnostiziert und behandelt, wobei jedoch die Akupunktur in den westlichen Ländern vor allem bei chronischen Leiden mit leicht bis mittelgradiger Symptomatik eingesetzt wird. Und gerade bei diesen Erkrankungen ist es häufig schwierig, die Wirksamkeit einer Therapiemaßnahme eindeutig festzulegen, weil in den wenigsten Fällen genügen evidenzbasierte klinische Studien vorhanden sind. Für vergleichende Studien zwischen TCVM und Schulmedizin kommt noch erschwerend dazu, dass für spezifische Erkrankungen im Sinne der westlichen Schulmedizin keine entsprechende Diagnose im Sinne der TCVM vorhanden ist. Diese Diskrepanz soll an einem Beispiel erläutert werden: In der Schulmedizin kann eine chronische Hinterhandlahmheit beim Pferd nach einer umfassenden Lahmheitsuntersuchung auf eine Entzündung des Fesselträgerursprungs zurückgeführt geführt werden. Bei einem TCVM-Praktiker könnte die Diagnose beim gleichen Pferd folgendermaßen aussehen: Eine Ansammlung von Wind und Kälte verursacht eine Blockade des gleichmäßigen Flusses von „Qi“ im Gallenblasenmeridian. Bei einem anderen Pferd, welches schulmedizinisch auch die Diagnose Entzündung des Fesselträgerursprungs erhält, könnte jedoch die TCVM-Diagnose folgendermaßen lauten: Eine Ansammlung von Kälte und Feuchtigkeit verursacht eine Blockade von „Qi“ und Blut im Milzmeridian.

Ungleich wird auch die Therapie ausfallen: Das Ziel einer schulmedizinischen Therapie ist es, die vermutete lokale Entzündung am Ursprung des Fesselträgers zu behandeln, z.B. durch nichtsteroidale Entzündungshemmer mit lokaler Infiltration von Kortikosteroiden, Stoßwellentherapie sowie durch chirurgische Maßnahmen wie Osteostixis, Neurektomie und/oder Fasziotomie. Die Wahl der Therapieform wäre im Idealfall „evidence-based“, d.h. die Behandlungsmethode würde aufgrund

---

\* C.Lischer@vet.gla.ac.uk

der Resultate einer klinischen Studie, durch welche die Wirksamkeit von verschiedenen Methoden verglichen und überprüft wurde, gewählt.

Die TCVM-Behandlung versucht durch Akupunktur, Moxibustion oder Kräuter Wind, Feuchtigkeit und Kälte auszuleiten und den blockierten Fluss von „Qi“ und Blut wiederherzustellen. Die Therapie ist jedoch individuell und berücksichtigt die individuelle Konstitution des einzelnen Patienten. So werden beim einen Pferd Wind und Kälte aus dem Gallenblasenmeridian ausgeleitet, während beim anderen Pferd Kälte und Feuchtigkeit aus dem Milzmeridian ausgeleitet werden.

Beide medizinischen Systeme haben ihre eigene Terminologie, was ein gegenseitiges Verständnis erschwert oder gar unmöglich macht.

### **Wie passen TCVM und Schulmedizin zusammen?**

Obwohl in vielen wissenschaftlichen Experimenten gezeigt wurde, dass die Akupunktur antiinflammatorische, antispasmodische und analgetische Wirkungen bei Mensch und Tier hat, kann ihre zugrunde liegende Hypothese über den Fluss von „Qi“ in den unsichtbaren Leitbahnen, den Meridianen, jedoch bis heute nicht wissenschaftlich bewiesen werden. Trotzdem wird in den westlichen Ländern die Anwendung der traditionellen chinesischen Medizin bei Mensch und Tier immer populärer. In zahlreichen Fallberichten wird über zum Teil spektakuläre Heilerfolge der Akupunktur berichtet. Viele Menschen und Tierbesitzer suchen jedoch nicht nur aus diesen Gründen alternative Therapieformen, sondern weil oft auch ein gewisses Unbehagen gegenüber der Schulmedizin besteht. Und dies zu einem Zeitpunkt, wo die Schulmedizin so erfolgreich ist wie nie zuvor in ihrer Geschichte – und dank der unaufhaltsamen Entwicklung der Forschung muss mit noch spektakuläreren Erfolgen gerechnet werden. In einer größeren Umfrage der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften standen 2 wichtige Ursachen des Missbehagens gegenüber der hoch technisierten Schulmedizin im Vordergrund: Ein Manko an Menschlichkeit, Verständlichkeit und Kommunikation sowie die Frage nach den Grenzen der Medizin – in der Wissenschaft, in den Randzonen des Lebens, aber auch ökonomisch.

Was ist der Ausweg aus dieser Situation? Gegenseitige Anerkennung und Integration beider Systeme in der tierärztlichen Praxis.

Die unbestrittenen Stärken der Schulmedizin sind die Behandlung von akuten Erkrankungen und die hoch technisierten diagnostischen Methoden. Die Vorteile der TCVM liegen in der konstitutionellen Therapie, die individuell auf den einzelnen Patienten ausgerichtet ist. TCVM hat kaum Nebenwirkungen und kann bei vielen chronischen Erkrankungen eingesetzt werden, wo die Schulmedizin keine Alternative zu bieten hat. Die Chinesen haben einen sehr pragmatischen Ansatz, sie nehmen von beiden Systemen das Beste und sie haben auch keine Probleme westliche und östliche Therapien zu kombinieren. Wissenschaftliche Studien zeigen auch synergistische Effekte bei Kombination beider Therapieformen.





**5. Leipziger  
Tierärztekongress**  
mit Industrieausstellung  
**21. bis 23. Januar 2010**

Schwerpunkt

**Pferd**

Vervuert I, Aschenbach JR, Gäbel G, Dauschies A (Hrsg.)  
LBH: Proceedings 5. Leipziger Tierärztekongress  
Ausgabe in zwei Bänden: ISBN 978-3-86583-401-0  
Band 1 separat: ISBN 978-3-86583-441-6





## Das Gelenk und seine Schmerzen

**Jörg Auer\***

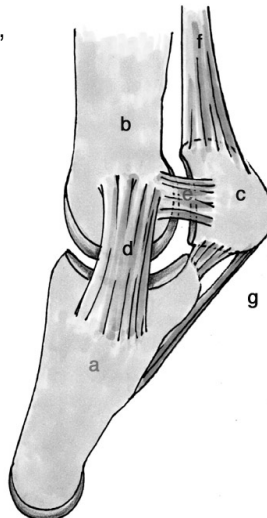
Departement für Pferde, Vetsuisse-Fakultät Zürich, Universität Zürich (Schweiz)

### Anatomische Bemerkungen

Gelenke werden passiv durch Muskelkontraktionen bewegt. Der Muskel bzw. die Sehne hat seinen Ursprung an einem Knochen, der sich proximal des betreffenden Gelenkes befindet und seinen Sehnenansatz am benachbarten Knochen distal bzw. an einem Knochen der sich weiter distal befindet. (Abb. 1). Grundsätzlich unterscheidet man folgende Teile eines Gelenkes: Zwei oder mehr Knochen, Bänder wie Kollateralbänder, Kreuzbänder, etc. die Gelenkkapsel, die den Gelenkraum umgibt, den Gelenkknorpel, welcher die Knochenenden überzieht und letztlich die sich im Gelenkraum befindliche Gelenkflüssigkeit (Abb. 2).



**Abb. 1:** Knochen-, Muskel- und Sehneneinheit



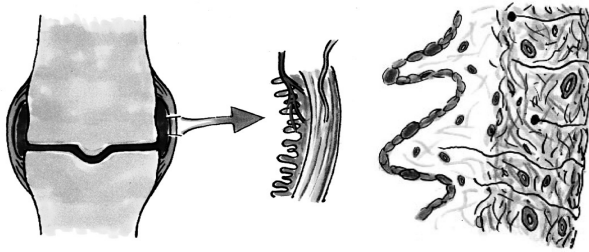
**Abb. 2:**

a: Fesselbein, b: Röhrein;  
c: proximale Sesambeine (übereinander projiziert);  
d: Kollaterealband;  
e: Sesambein-Rörbeinband;  
g: distale Sesambeinbänder, die Gelenkflächen sind von hyalinem Knorpel überzogen und die Gelenkkapsel (nicht dargestellt) umschliesst das Ganze

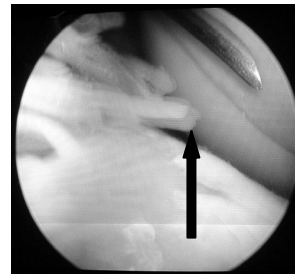
### Gelenkkapsel

Die Gelenkkapsel besteht aus zwei Schichten, der fibrösen, elastischen, äusseren Kapsel und der ganz dünnen Gelenkmembran (Abb. 3). Die Gelenkmembran ist sehr gut durchblutet und enthält fingerförmige Zotten (Abb. 4). Sie produziert in den Betazellen die Hyaluronsäure, welche der Gelenkflüssigkeit die visköse Natur verleiht. Im Weiteren schmiert die Hyaluronsäure die Gelenkmembran gegenüber Sehnen und anderen Weichteilen innerhalb des Gelenkes. Die fibröse Gelenkkapsel verleiht dem Gelenk eine gewisse Stabilität und ist reichhaltig mit Nervenendorganen versehen. Die Dehnungsrezeptoren, welche sich in den Gelenkkapseln befinden, reagieren auf Spannung mit Schmerzen. Also, ein Gelenkerguss schmerzt und daher tritt eine Lahmheit auf.

\* [jauervetclinics.uzh.ch](http://jauervetclinics.uzh.ch)



**Abb. 3:** Die 2-schichtige Gelenkkapsel mit Detail der Synovialis

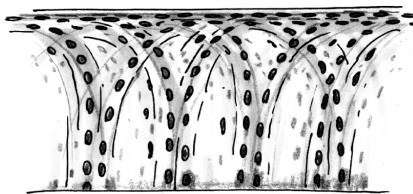


**Abb. 4:** Arthroskopische Synovialzotten (↑)

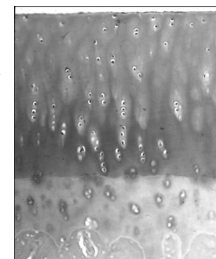
Der normale Gelenkknorpel hat eine weiss-bläuliche Farbe, ist glänzend und besteht aus hochwertigem hyalinen Knorpel (Abb. 5). Seine Funktion ist, eine reibungslose Bewegung der Gelenke zu garantieren. Der Gelenkknorpel ist durch die Kittlinie mit dem darunter liegenden Knorpel verbunden. Der Knorpel selber besteht aus vielen Kollagenfasern, welche sich unmittelbar am Übergang rechtwinklig zur Oberfläche orientieren und sich dann gegen aussen langsam in eine parallele Konfiguration bewegen. Dies geht auf beide Seiten, so dass sich verschiedene Arkaden bilden (Abb. 6). Die gleiche Anordnung erfahren auch die Chondroblasten und Chondrozyten, welche sich im Knorpel befinden. Da diese Zellen oval sind, sind sie in den inneren Schichten vertikal angeordnet, währenddem sich diese ovalen Zellen an der Oberfläche parallel zur Oberfläche ausrichten. Die Kollagenfasern geben dem Knorpel eine gewisse Elastizität, welche auch durch die Anordnung bedingt ist. Die Knorpelzellen produzieren die Knorpelsubstanz, die Proteoglykane. Histologisch können die Proteoglykane mittels speziellen Färbemethoden sichtbar gemacht werden. So färbt die Saffarin-O Technik die Proteoglykane rot an (Abb. 7). Die grösste Proteoglykankonzentration befindet sich im normalen Gelenkknorpel proximal der Kittlinie und nimmt in Richtung Knorpeloberfläche ab. Die Allerdings erlaubt die Intensität der Färbung zwischen verschiedenen histologischen Präparaten keine Rückschlüsse auf die Proteoglykankonzentration, viel mehr widerspiegeln Unterschiede in der Färbintensität Unterschiede in der Färbemethode. Der kalzifizierte Gelenkknorpel befindet sich unterhalb der Kittlinie und verankert den hyalinen Gelenkknorpel solide auf der undulierenden Oberfläche des subchondralen Knochens (Abb. 7).



**Abb. 5:** Normaler hyaliner Knorpel



**Abb. 6:** Kollagenfaseranordnung des Knorpels



**Abb. 7:** Saffarin-O-Färbung, Knorpel für Proteoglykane

Der Gelenkknorpel hat verschiedene Eigenschaften. Er besitzt erstens keine Blutversorgung und daher kann der verletzte Knorpel von sich aus nicht heilen. Im Weiteren besitzt der Gelenkknorpel keine Nervenversorgung, was bedeutet, dass Knorpelverletzungen nicht schmerzen. Die Ernährung des Knorpels erfolgt durch Diffusion. Die Proteoglykane sind zusammen mit den Kollagenfasern für die Elastizität verantwortlich. Sie stellen eine interne Feder dar. Bei Belastung wird der Knorpel zusammengedrückt und dabei wird Flüssigkeit aus dem Knorpel hinausgedrückt. Gewisse Komponenten dieser Flüssigkeit sind für die Schmierung des Knorpels verantwortlich (Abb. 8). Sobald der Gelenkknorpel nicht mehr belastet ist, dehnt er sich aus und zieht somit Gelenkflüssigkeit und Nährstoffe in den Knorpel hinein (Abb. 9).

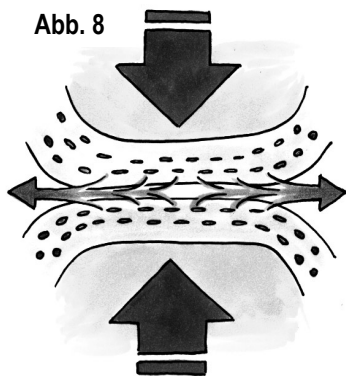


Abb. 8

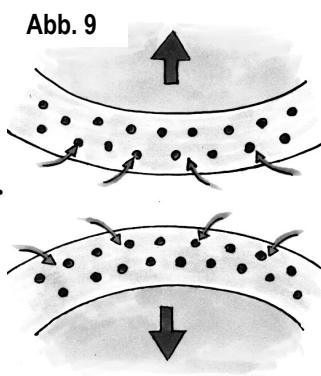


Abb. 9

**Abb. 8:** Der belastete Knorpel presst Flüssigkeit aus der Knorpeloberfläche, dadurch kommt die Gelenkschmierung zustande.

**Abb. 9:** Nach Entlastung dehnt sich der Knorpel wieder aus und zieht Synovia mit Nährstoffen

Die Proteoglykane sind grosse Moleküle, welche kompliziert aufgebaut sind. Sie besitzen negative Ladungen an den Enden, welche die Tendenz haben, sich gegenseitig abzustossen. Wird der Gelenkknorpel belastet, so verschieben sich diese negativen Ladungen bedingt durch die Belastungskraft näher zusammen, wobei die Kraft der gegenseitigen Abstossung zunimmt. Die Knorpelflüssigkeit wird ausgedrückt. Bei der Entlastung bewirkt die Abstossungskraft ein Auseinanderweichen der negativen Ladungen, was die Ausdehnung des hyalinen Knorpels zur Folge hat.

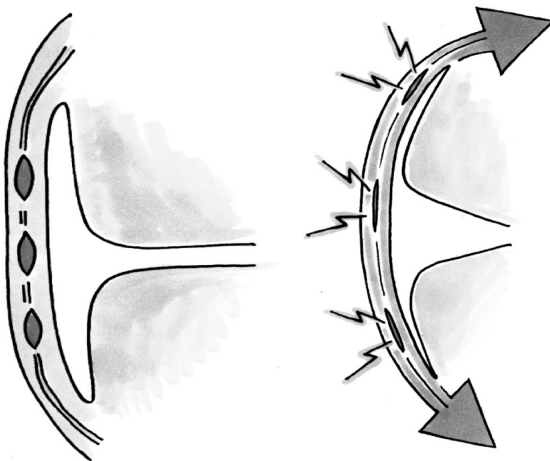
Wird ein Gelenk durch einen externen Fixationsverband längere Zeit stabilisiert, spielt der oben erwähnte Mechanismus nicht mehr richtig, was eine Beeinträchtigung der Knorpelernährung zur Folge hat. Dies wiederum führt zu einem Auswaschen von Proteoglykanen und zu ersten degenerativen Veränderungen. In den meisten Fällen sind diese Veränderungen reversibel, doch dauert es wieder eine gewisse Zeit, bis der Normalzustand erreicht ist. Dieses Problem nennt man im Englischen „fracture disease“. Gelenkknorpel ist auf dem Röntgenbild nicht sichtbar. Die schwarze Linie, welche ein Gelenk auf dem Röntgenbild darstellt, besteht also aus drei Schichten, zwei gegenüberliegenden Knorpelschichten und dem eigentlichen, mikroskopisch dünnen Gelenkraum.



**Abb. 10:** Arthrogramm eines Fesselgelenkes mit einem dorsalen P1 Chip und einer Weichteilmasse dorsal im Gelenksack. Die schwarze Linie zwischen McIII und P1 (Pfeil) besteht aus 2 Schichten von hyalinem Knorpel

### Wie entstehen Schmerzen im Gelenk?

Man unterscheidet grundsätzlich zwischen akuten und chronischen Schmerzen. Eine Gelenkfüllung beinhaltet eine vermehrte Flüssigkeitsmenge im Gelenk. Dadurch wird die Gelenkkapsel gedehnt und die Dehnungsrezeptoren werden aktiviert (Abb. 11). Die Erregung der Dehnungsrezeptoren wird via afferente Nervenbahnen zum Gehirn geleitet, wo sie als Schmerz erkannt werden.



**Abb. 11:** Die Gelenkkapsel enthält Dehnungsrezeptoren (links), welche bei einer vermehrten Gelenkfüllung aktiviert werden (rechts)

Ursachen einer Gelenkfüllung können Drehung eines Gelenkes, abnormale Bewegungen durch Übertreten sein. Dadurch werden Blutgefäße verletzt, die eine artikuläre Blutung zur Folge haben, wodurch weisse Blutkörperchen ins Gelenk gelangen, welche Enzyme enthalten, die dann den Gelenksknorpel angreifen können. Proteoglykane werden anschliessend aus dem Knorpel ausgewaschen und der Knorpel wird anfälliger auf Verletzungen. Das Auswaschen der Proteoglykane aus dem Knorpel verursacht keine Schmerzen und makroskopisch sieht man dem Knorpel auch nichts an. Aber Abbauprodukte vom Knorpel verursachen im Gelenk eine chemische Entzündung, welche die Zellen zusätzlich zum mechanischen Trauma durch die Verletzung schädigt.

Dadurch werden Prostaglandine freigesetzt, welche an und für sich auch Schmerzen verursachen können. Eine weitere Möglichkeit von Gelenkschmerzen tritt bei einer Gelenkinfektion auf: die Bakterien reizen die Gelenkmembran und dadurch entstehen Schmerzen. Im Weiteren werden weisse Blutkörperchen in grossen Mengen ins Gelenk einwandern und deren Enzyme werden frei. Dadurch wird der Knorpel abgebaut. Ein akutes Trauma, das in einer artikulären Fraktur endet, bildet eine weitere Möglichkeit für Gelenkblutungen und –schwellungen. Repetitivtrauma, welche immer wiederkehrende kleinere Schäden oder Überbelastungen. Einfachere Frakturen wie Chipfrakturen und Slabfrakturen können aber auch eine dauernde Reizung im Gelenk verursachen und mit der Zeit zu einer degenerativen Gelenkerkrankung führen.

### **Instabilität**

Alle Frakturen verursachen Schmerzen. Auf der einen Seite sind die osseären Schmerzen und auf der anderen die Schmerzen verursacht durch die assoziierte Gelenkblutung (siehe vorher). Die dauernde, wenn auch geringe Bewegung des Fragmentes irritiert das Gelenk, was in eine chronische Entzündung ausartet. Eine andere Möglichkeit besteht darin, dass ein Fragment zwischen zwei benachbarte Knochenenden eingeklemmt wird und dadurch einen akuten, starken Schmerz hervorruft. Sobald das Fragment nicht mehr eingeklemmt ist, sind aber die Schmerzen und die assoziierte Lahmheit vorbei. Daraus ist ersichtlich, dass ein geschwollenes Gelenk nicht immer schmerzhaft sein muss, was bei den so genannten „Gallen“ der Fall ist. Das Abziehen der zusätzlichen Gelenkflüssigkeit hilft aber nur temporär, da die Gelenkkapsel überdehnt ist und nach dem Abziehen kein äusserer Gegendruck der Gelenkkapsel der übermässigen Neubildung von Gelenkflüssigkeit entgegen wirkt. Es wird also dauernd Gelenkflüssigkeit gebildet, bis das Gleichgewicht wieder hergestellt ist. Das Gelenk ist also in einigen Stunden bis Tagen wieder genauso voll wie vorher.

### **Literatur**

1. Frisbie DD: Synovial Joint Biology and Pathobiology. In: Auer JA, Stick JA (eds): Equine Surgery, 3rd Ed. St. Louis, Mo: Elsevier, Saunders, 2006, pp 1036-1055.
2. Frisbie DD: Principles of Treatment of Joint Disease. In: Auer JA, Stick JA (eds): Equine Surgery, 3rd Ed. St. Louis, Mo: Elsevier, Saunders, 2006, pp 1055-1073.
3. McIlwraith CW, Trotter GW: Joint Disease in the Horse. Philadelphia: WB Saunders Co.1996.

## Diagnostic and Surgical Arthroscopy of the equine coffin joint (DIP) and pastern joint (PIP)

**Karl Joseph Boening\***

Tierärztliche Klinik Telgte

Arthroscopy in the distal and proximal interphalangeal joints has specific features. The major differences between arthroscopy in “large” and “small” joints are as follows:

- exact anatomic positioning of either arthroscope and instrumental portals is extremely important in all small joints
- limited distension in small joints results in limited field of view
- limited distension and limited mobility in small joints leads to difficulties in orientation
- the tip of the arthroscope and the tip of hand instruments are always close to tissue
- the tip of the arthroscope is always close to the tip of hand instruments which increases the risk of lens damage
- diagnostic inspection of a small joint is done mainly by moving/rotating the telescope rather than by pushing and pulling backwards as in big joints
- re-arthroscopy is almost always performed through the same initial portals
- it is delicate surgery with delicate surgical equipment – equipment breakage or
- equipment failure can result in irreversible loss of foreign bodies
- air bubbles from escaping gas develop easier in small joints than in large joints. Anyhow, gas distension is preferable by gas leakage control.
- foals and yearlings and ponies might require smaller diameter (2.7 mm) arthroscopes

The technique of diagnostic and surgical use of the arthroscope in the dorsal aspect of the distal interphalangeal joint (DIP) was first described in 1990 (Boening *et al.* 1990). An arthroscopic approach to the *palmaro*-proximal and *plantaro*-proximal aspect of the distal interphalangeal joints was developed by Vacek *et al.* (1992). It was the author's opinion that most conditions affecting these aspects of the coffin joint such as navicular bone fractures, fractures of the middle and distal phalanges, arthrosis of the distal interphalangeal joint, penetrating wounds and septic arthritis - did not produce radiographic lesions in the acute phase.

Indications for coffin joint arthroscopy include diagnostic inspection of the dorsal pouch or of the palmar/plantar pouch of the joint, removal of osteochondral fragments or avulsion fragments, removal of osteophytes (Bramlage 1988) synovectomy, debridement and joint lavage. The most common indication in the dorsal distal interphalangeal joint is the removal of fragments of the extensor process of the distal phalanx.

### Diagnostic arthroscopy of the dorsal pouch of the distal interphalangeal joint

#### Insertion of the arthroscope - dorsal aspect

The horse is under general anaesthesia in dorsal recumbency. The surgical leg is either flexed and loose or extended and supported in a stand. After surgical preparation, for aseptic surgery the

---

\* boening@tierklinik-telgte.com

operating field is draped with sterile adhesive antibacterial barriers in addition to a large impervious arthroscopy drape. The articulation is extended and a 16-gauge spinal needle is inserted into the dorsal joint cavity which is then distended with a maximum of 30 ml sterile isotonic polyionic Ringer's solution.

The dorsal joint capsule bulges easily with distension and a no. 11 scalpel blade is used to make a 5-mm vertical skin incision approx. 3 cm proximal to the coronary band and approx. 3 cm lateral or medial of the sagittal line. This incision continues into the joint cavity. These landmarks assure an optimal position for the arthroscope.

The arthroscopic sleeve is introduced and positioned into the distal interphalangeal joint by the use of a blunt obturator to penetrate the fibrous joint capsule. Once the sleeve is in the joint, the obturator is exchanged for the arthroscope, and the camera, light cable, and fluid and gas ingress line are attached. The diagnostic arthroscopic evaluation can commence from this position. Hand instruments like probes, forceps, rongeurs and cannulas are introduced through the instrumental portal. This is determined by the use of a hypodermic needle.

#### Insertion of the arthroscope – palmar/plantar aspect

For inspection of palmar/plantar the distal interphalangeal joint, it is preferable to have the horse in lateral recumbency. Dorsal recumbency is possible – but only when the entire leg is flexed and not attached to a stand. Dorsal recumbency has advantages when a secondary portal in a contra lateral position is employed.

For preoperative distension of the joint, a 18-gauge, 3,5 cm spinal needle is inserted into the dorsal pouch. Up to 25 ml of sterile saline can be injected. Injection of fluid into the dorsal aspect of the joint results in distension of the palmaro/plantaro pouch that is then used as an additional landmark to aid in exact positioning of the trocar sheath. The palmaro/plantaroproximal joint distension then becomes palpable immediately axial to the end of either collateral cartilage. A 5 mm vertical skin incision is then made directly over the lateral or medial aspect of the palmaro/plantaroproximal pouch. Landmarks for further orientation are collateral cartilage (keep axial), neurovascular bundle with the palmar or plantar digital vein, artery and nerve (keep axial) and the deep digital flexor tendon and the common digital tendon sheath (keep abaxial). A sharp trocar within a sheath is used and slowly advanced parallel to the palmar/plantar rim of the second phalanx, aiming towards the apex of the frog. Introduction of the sheath plus trocar under fluoroscopic guidance is useful if available.

Entrance into the joint is marked by flow of fluid through the open stopcocks. Once in the joint cavity, the obturator is replaced by the 30° arthroscope and joint distension is maintained by either fluid or gas.

Access for hand instruments is determined by inserting a needle either parallel to the arthroscope sheath or into the opposite side of the joint. In this part of the distal interphalangeal joint the limited manoeuvrability of instruments determines surgical tasks. All locations of portals in the coffin joint will be closed after completion of examination and/or surgery with a simple interrupted skin suture.

Sterile bandaging incorporating the entire hoof is of value. The risk of postoperative contamination of the portals and secondary joint infection is directly correlated to improper bandaging.

**Arthroscopic surgery of the dorsal DIP Joint for treatment of extensor process fragments**

The most common indication in the dorsal distal interphalangeal joint is the removal of fragments of the extensor process. These fragments can be securely imbedded in the attachment of the extensor tendon or relatively loose and protruding into the joint cavity. Their size and outline varies from 2 up to 30 mm of diameter. They can be round with a smooth outline as in OCD fragments or an expression of an isolated ossification centres. In cases of avulsion fractures they might appear more irregular in shape.

Specific preoperative radiographs – not less than four views – provide important information about the size and location of the particular fragment. A latero-medial view and an anterior-posterior view are standard; slightly oblique views can be helpful in cases of an abaxial fragment. Computer tomography images may help to determine exact localisation, range of the damage and finally arthroscopic accessibility.

After arthroscopic identification the fragment is elevated with a periosteal elevator and removed from the joint by use of small cup rongeurs. Most of the fragments, especially the bigger ones, are generally soft in consistence, so removal bit by bit is recommended. In case of very large fragments, partial piece removal improves visualization and increases the space for further manipulation.

Fragments which are not related to the area of the extensor process are much more difficult to access. Some of these fragments require an ipsilateral instrumental portal (Vail & McIlwraith 1992) and some of them might be impossible to remove from the joint at all.

The most obvious disadvantage of treatment of fragments of the extensor process via arthrotomy is the significant risk of postoperative osteoarthritis. Osteophytes and new bone formation, damage and secondary malformation of the dorsal hoof wall combined with loss of hoof wall stability are potential complications after dorsal coffin joint arthrotomy.

Trauma and damage to the coronary band and to the attachment of the common digital extensor tendon might result in keratoma formation.

A number of horses which have extensor process fragments are not lame and don't manifest any clinical signs. These fragments are noticed on pre-purchase examination. Arthroscopic surgery in such cases, therefore, is prophylactic or "cosmetic" in nature. However we feel that most joints with so called "silent fragments" develop secondary lesion, such as proliferative synovitis and articular cartilage damage.

In lame horses, the prognosis for complete recovery is still good as long as there are no signs of secondary new bone formation. The earliest signs of secondary osteoarthritis are osteophytes on the proximal dorsal aspect of the proximal phalanx and they are usually most obvious on oblique radiographic views.

**Arthroscopic Surgery of Other Clinical Conditions in the DIP -****Palmaro - Proximal DIP OCD**

Osteochondral fragments located in palmaro/plantaro aspect of the DIP proximal to the navicular bone are rare (Brommer et al., 2001; Wagner et al., 1982). Such fragments could be caused by an avulsion fracture of the middle phalanx or navicular bone, trauma to the articular cartilage with secondary ossification, or osteochondrosis. With arthroscopy of the palmaro/plantaro proximal pouch of the DIP the proximal articular margin of the navicular bone can be visually assessed. The palmar aspect of the distal articular margin of the middle phalanx, the collateral sesamoidean ligaments of



the distal sesamoidean bone, and the joint capsule are further structures in the visual field, whereas the distal margin of the navicular bone and the articulation between the middle and distal phalanx cannot be visualised (Vacek, Welch & Honnas, 1992). Arthroscopy in this particular part of the joint can be accompanied by problems such as provocation of hemarthrosis and iatrogenic damage of articular cartilage. Most errors are related to incorrect placement of the trocar sheath resulting in failure to enter the joint capsule at all or inadvertent intrusion into the navicular bursa or deep digital synovial sheath. Using fluoroscopic assistance anatomically correct positioning can be achieved and essential structures in close proximity to each other can be protected. Injection of fluid into the dorsal aspect of the joint results in distension of the palmar/plantar pouch that is then used as an additional landmark to aid in exact positioning of the trocar sheath.

### **Arthroscopy of the proximal interphalangeal joint**

Reports of arthroscopy of the proximal interphalangeal joint are rare in equine veterinary literature (McIlwraith 1990; Schneider *et al.* 1994). These reports describe either a single case without providing details on surgery and long term follow up evaluation in athletic horses, or a group of 3 Standardbred racehorses where osteochondral fragments were removed from the dorsal aspect of the proximal interphalangeal joint. In the latter study, after arthroscopic removal of the fragments from the dorsal proximal interphalangeal joint, all three horses returned to training and raced successfully.

#### Dorsal Insertion of the Scope and Removal of Osteochondral Fragments

Limited space in the dorsal pouch makes accurate location arthroscope portals critical. The limb should be fixed in maximal extension and placement of the trocar and arthroscopic cannula into the joint is facilitated by distending the joint with fluid from the palmar/plantar aspect. The trocar should be inserted along the dorsal margin of the proximal middle phalanx to the centre of the joint. Ideally, the arthroscopic portal is in the distal aspects of the dorsal pouch. Placement too far proximally limits the ability to view the entire dorsal joint space. Optimal placement results in sufficient space in the joint to allow fragments to be removed safely. Alligator-cup, small rongeurs are recommended because of space limitation. The intra-articular anatomy of the dorsal proximal interphalangeal joint is simple and consists of the dorsal distal articular cartilage of the proximal phalanx as well as the dorsal rim of the joint capsule attachments. This dorsal proximal rim of the middle phalanx is the usual location for osteochondral chip fragments. Fragments found at this location could possibly result from osteochondrosis. These fragments usually cause synovitis, which result in local swelling of the proximal interphalangeal joint and associated lameness. Intra-articular anesthesia is essential for proper diagnosis. To establish the exact location of the operative site for fragment removal at least four preoperative radiographs are required. Size and anatomic location of the fragment may be identified with a dorsopalmar/plantar, a latero-medial, and two oblique views using high detail radiographic films.

Following removal of fragments postoperative care includes proper, padded bandaging of the surgical site for 10 days and stall confinement for 2 weeks post surgery. After this the horse is hand-walked for another 2 weeks. The horse should not be allowed to train for a period of 6- 8 weeks after surgery.

### Arthroscopy of the Palmar/Plantar Proximal Interphalangeal Joint

#### - Insertion of the Scope and Removal of Osteochondral Fragments

So far there are no reports found on arthroscopy of the palmar/plantar pouch of the proximal interphalangeal joint in the literature. Although fragments occur in the palmar/plantar aspect of the pastern, it has been suggested that the capsular and ligamentous attachments preclude entry into the central part of the joint (McIlwraith 1990).

Fragments located in the axial palmar/plantar pouch are often found occasionally on pre-purchase examination. These cases often show only grade 1 lameness and insignificant clinical signs like joint distension and positive flexion test, some are without any lameness.

Fragments, which are located abaxial and which originate from the proximal lateral or medial rim of the middle phalanx, remain cases for mini-arthrotomy, as they cannot be accessed arthroscopically. The pathogenesis of the avulsed abaxial fragments is traumatic; these fragments will create significant lameness in acute stage.

For surgery of axial palmar/plantar fragments in the proximal interphalangeal joint, the author prefers the horse in lateral recumbency. The joint is pre-distended with polyionic Ringers solution by the use of a 16 gauge hypodermic needle. The landmarks for palmar/plantar injection are approx. 2 – 3 cm proximal, axial of the palpable distal condyle of P1. After a 5 mm skin incision 2 cm proximal of the margin of the distal condyle of the first phalanx, close to the palmar/plantar margin of P1, the trocar is pushed into the palmar/plantar pouch heading axially. The axial palmar/plantar pouch is quite spacious and the fragments can easily be identified and removed with a narrow cup Ferris-Smith rongeur. The instrument portal can be ipsi- or contralateral. Intraoperative radiographs or fluoroscopy is an essential tool in orientation of portals and fragment identification.

After fragment removal, the joint is debrided and lavaged and the skin is closed. Postoperative training and medication regime is similar to that in dorsal proximal interphalangeal joint arthroscopy. The author has performed arthroscopic surgery in the palmar/plantar pouch of the proximal interphalangeal joint on five occasions, four European Warmblood show horses and one pony. Three of the five cases showed grade I lameness which could be, after a complete clinical workup, related to osteochondral fragments in the plantar/palmar aspect of the proximal interphalangeal joint. All fragments, ranging from 4 to 12 mm in diameter, were located close to the sagittal plane. Two cases were operated on owner's request; they were not lame but failed previous pre-purchase examinations. Only one horse out of this group of five horses had a problem in the front limb, all others were hind limb affected. The horse with the fragment on the front leg was not lame before surgery and didn't show lameness after fragment removal. All horses with the hind limb problems became sound and could go back into training; one of the horses with a hind limb fragment exhibited no evidence of pre-surgical lameness nor did it develop any signs of lameness post surgically. Only the pony stayed lame after surgery. In this case we could visualize the fragment arthroscopically in between the distal P1 condyles, but the fragment was inaccessible.

### **References**

Available from author upon request.

## Arthrodesetechniken bei Pferden

**Christoph Lischer\***

Pferdeklinik, Freie Universität Berlin

### Einleitung

Das Ziel einer Gelenkbehandlung beim Pferd ist es, die Funktion des Gelenks zu erhalten oder wiederherzustellen. Das ist jedoch in vielen Fällen nicht möglich und irreversible, degenerative Gelenkveränderungen führen zu chronischer Lahmheit. Bei einigen Gelenkerkrankungen besteht die Möglichkeit das betroffene Gelenk durch chirurgische Maßnahmen vollständig zu versteifen, um für das Pferd einen schmerzarmen oder -freien Zustand zu erreichen.

### Definitionen

Der medizinische Begriff *Ankylose* bezeichnet die spontane Versteifung eines Gelenks, was in der Folge von hochgradigen Gelenksentzündungen mit schwerwiegenden Knorpelschäden auftreten kann. Beispiele dazu sind septische Arthritis oder Osteoarthritis der distalen Tarsalgelenke. Bei der *fibrösen Ankylose* sind die Gelenkkörper nur bindegewebig verwachsen, was Mikrobewegungen zulässt und schmerzhaft bleibt für das Pferd. Erst wenn die Gelenkkörper vollständig knöchern verbunden sind (= *knöcherne Ankylose*) ist das Gelenk unbeweglich und nicht mehr schmerzhaft. Falls dieser Prozess durch iatrogene Zerstörung des Knorpels beschleunigt wird, zum Beispiel durch intraartikuläre Injektion von knorpeltoxischen Substanzen oder durch Laser, so spricht man auch von einer *forcierten Ankylose*.



**Abb. 1:** Arthrodesen nach Luxation des Tarsometatarsalgelenks bei einem Warmblut-Zuchthengst



**Abb. 2:** Arthrodesen des Krongelenks mit Platte und Zugschrauben

---

\* C.Lischer@vet.gla.ac.uk

Im Gegensatz dazu ist *Arthrodes* die Bezeichnung für eine operative vorgenommene Gelenkversteifung. Das Ziel dieses chirurgischen Eingriffs ist es, möglichst viel Gelenkknorpel zu entfernen und durch geeignete Implantate eine stabile Verbindung zwischen den beiden Gelenkkörpern zu erreichen. Je besser das gelingt, umso schneller wird eine knöcherne Ankylose des Gelenks erreicht.

### Arthrodesen bei Gelenken mit großer Beweglichkeit

Bei Gelenken mit einer relativ großen Beweglichkeit werden Arthrodesen nur sehr selten durchgeführt. Ist die Operation erfolgreich, können die Gelenkschmerzen massiv reduziert werden, oft bleibt jedoch eine mechanische Lahmheit. Diese Operation ist die einzige Möglichkeit, um züchterisch wertvolle Tiere mit Arthrose schmerzfrei am Leben zu erhalten (Tabelle 1).

**Tabelle 1:** Auswahl von Arthrodesen von Gelenken mit relativ großer Beweglichkeit. Das Ziel dieser Operationen ist es, züchterisch wertvolle Pferde möglichst schmerzfrei am Leben zu erhalten

<b>Hufgelenk</b>	Indikationen: fortgeschrittene Arthrose, Luxation, Ruptur der tiefen Beugesehne auf der Höhe des Strahlbeines; technisch schwierig, hohes Infektionsrisiko, nur wenige erfolgreiche Fallberichte publiziert (Busschers & Richardson 2006; Schneider <i>et al.</i> 1993)
<b>Fesselgelenk</b>	Indikationen: Niederbruch des Fesselträgers oder fortgeschrittene Arthrose; Komplikationen: Laminitis, Infektion, Luxation des Krongelenks; Prognose als Weidepferd ca. 60 % (Bramlage 1985; Carpenter <i>et al.</i> 2008a)
<b>Carpus</b>	Indikationen: komplizierte Frakturen der Karpalknochen, Luxationen und Subluxationen; vollständige Karpalarthrodese: nur wenig erfolgreiche Fallberichte publiziert (Bertone <i>et al.</i> 1989; Carpenter <i>et al.</i> 2008b); bei Teilarthrodese Einsatz als Reitpferd möglich (Waselau <i>et al.</i> 2006)
<b>Schultergelenk</b>	Indikationen: persistierende Luxationen und Subluxationen mit fortgeschrittener Osteoarthritis bei Shetlandponys; Prognose: erfolgreiche Operation trotz einiger Komplikationen bei 4/4 Shetlandponys (Semevolos <i>et al.</i> 2003)

### Arthrodesen bei straffen Gelenken

Einige straffe Gelenke können so versteift werden, dass die athletische Leistungsfähigkeit erhalten bleibt (Tabelle 2). Beim Krongelenk empfiehlt es sich relativ früh eine Arthrodes in Betracht zu ziehen, weil bei diesem Gelenk die konservativen Behandlungsmethoden nur sehr selten erfolgreich sind. Zudem ist die Prognose relativ günstig. Bei den distalen Tarsalgelenken ist eine Arthrodes erst dann indiziert, wenn die intraartikuläre Behandlung mit Kortikosteroiden nicht mehr wirksam ist. Bei den verschiedenen Methoden der forcierten Ankylosierung der distalen Tarsalgelenke mittels transartikulären Bohrungen, Laser oder Äthylalkohol dauert es in der Regel 9–12 Monate bis die behandelten Gelenke ankylosiert sind.

**Tabelle 2:** Gelenkarthrodesen mit dem Ziel der Wiederherstellung der vollen athletischen Leistungsfähigkeit

<b>Krongelenk</b>	Indikationen: Osteoarthritis, Gelenkzysten, Trümmerfrakturen des proximalen Kronbeins und/oder des distalen Fesselbeins, Luxation oder Subluxation; Prognose: transartikuläre Zugschrauben 89 % (Vordergliedmaße), 85 % (Hintergliedmaße) (MacLellan <i>et al.</i> 2001); Platte kombiniert mit Zugschrauben 50–81 % (Vordergliedmaße) und 87–95 % (Hintergliedmaßen) (Knox & Watkins 2006; Schaer <i>et al.</i> 2001)
<b>distales Intertarsalgelenk, Tarsometatarsalgelenk</b>	Indikation: Osteoarthritis (Spat); Prognose: transartikuläre Bohrungen 47–85 % (Adkins <i>et al.</i> 2001; Dechant <i>et al.</i> 2003; Edwards 1982; Wyn-Jones & May 1986); für die forcierte Ankylosierung mittels Laser oder 70 %igem Äthylalkohol sind noch keine klinischen Studien verfügbar
<b>distales Intertarsalgelenk, Tarsometatarsalgelenk</b>	Indikation: Luxation; Prognose: Arthrodesse mittels 10–12 Lochplatte, vorsichtig
<b>Talocalcanealgelenk</b>	Indikation: Osteoarthritis; Prognose: Arthrodesse mit 2–3 Zugschrauben, ungünstig bezüglich Wiederherstellung der vollen athletischen Leistungsfähigkeit

### Literatur

1. Adkins AR, Yovich JV, Steel CM (2001): Surgical arthrodesis of distal tarsal joints in 17 horses clinically affected with osteoarthritis. *Aust Vet J* 79, 26-29.
2. Bertone AL, Schneiter HL, Turner AS, Shoemaker RS (1989): Pancarpal arthrodesis for treatment of carpal collapse in the adult horse. A report of two cases. *Vet Surg* 18, 353-359.
3. Bramlage LR (1985): Arthrodesis of the metacarpophalangeal joint: results in 52 horses. *Veterinary Surgery* 14, 45.
4. Busschers E, Richardson DW (2006): Arthroscopically assisted arthrodesis of the distal interphalangeal joint with transarticular screws inserted through a dorsal hoof wall approach in a horse. *J Am Vet Med Assoc* 228, 909-913.
5. Carpenter RS, Galuppo LD, Simpson EL, Dowd JP (2008a): Clinical evaluation of the locking compression plate for fetlock arthrodesis in six thoroughbred racehorses. *Vet Surg* 37, 263-268.
6. Carpenter RS, Goodrich LR, Baxter GM, Joyce J, Wallis TW (2008b): Locking compression plates for pancarpal arthrodesis in a Thoroughbred filly. *Vet Surg* 37, 508-514.
7. Dechant JE, Baxter GM, Southwood LL, Crawford WH, Jackman BR, Stashak TS, Trotter GW, Hendrickson DA (2003): Use of a three-drill-tract technique for arthrodesis of the distal tarsal joints in horses with distal tarsal osteoarthritis: 54 cases (1990-1999). *J Am Vet Med Assoc* 223, 1800-1805.
8. Edwards GB (1982): Surgical arthrodesis for the treatment of bone spavin in 20 horses. *Equine Vet J* 14, 117-121.
9. Knox PM, Watkins JP (2006): Proximal interphalangeal joint arthrodesis using a combination plate-screw technique in 53 horses (1994-2003). *Equine Vet J* 38, 538-542.
10. MacLellan KN, Crawford WH, MacDonald DG (2001): Proximal interphalangeal joint arthrodesis in 34 horses using two parallel 5.5-mm cortical bone screws. *Vet Surg* 30, 454-459.
11. Schaer TP, Bramlage LR, Embertson RM, Hance S (2001): Proximal interphalangeal arthrodesis in 22 horses. *Equine Vet J* 33, 360-365.

12. Schneider RK, Bramlage LR, Hardy J (1993): Arthrodesis of the distal interphalangeal joint in two horses using three parallel 5.5-mm cortical screws. *Vet Surg* 22, 122-128.
13. Semevolos SA, Watkins JP, Auer JA (2003): Scapulohumeral arthrodesis in miniature horses. *Vet Surg* 32, 416-420.
14. Waselau M, Bertone AL, Green EM (2006): Computed tomographic documentation of a comminuted fourth carpal bone fracture associated with carpal instability treated by partial carpal arthrodesis in an Arabian filly. *Vet Surg* 35, 618-625.
15. Wyn-Jones G, May SA (1986): Surgical arthrodesis for the treatment of osteoarthritis of the proximal intertarsal, distal intertarsal and tarsometatarsal joints in 30 horses: a comparison of four different techniques. *Equine Vet J* 18, 59-64.

## Medikamentelle Gelenkbehandlung

**Markus Wilke\***

Wittlingen

### Einleitung

Im Vordergrund steht die medikamentelle Behandlung entzündlich-degenerativer Gelenkerkrankungen. Gemäß der Indikation kommen zur Behandlung von Osteoarthritis entzündungshemmende Medikamente zum Einsatz, im Rahmen der Metaphylaxe aber auch krankheitsmodifizierende Substanzen (disease modifying agents). Des Weiteren kann eine medikamentelle Behandlung von Osteochondrosen – insbesondere subchondrale Knochenzysten – oder als begleitende Therapie im Zusammenhang mit artikulären Frakturen indiziert sein. Die Entscheidung, ob und welche Form der medikamentellen Therapie durchzuführen ist, hängt vom Einzelfall ab. Hierbei spielen eine Rolle seitens des Tierarztes dessen Fähigkeiten und Erfahrung, seitens des Tierhalters dessen Bereitschaft zu einem gewissen diagnostischen und therapeutischen (und damit auch finanziellen) Aufwand und der vorgesehene Nutzungszweck des Pferdes.

### **Klassische nichtsteroidale Entzündungshemmer (nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAID)**

sind die ältesten und wohl die am meisten verbreiteten Medikamente zur Behandlung von Gelenkerkrankungen, für die deren entzündungshemmenden, analgetischen und – in geringerem Umfang – antithrombotischen Eigenschaften von Bedeutung sind. Gemeinsam ist den NSAID die Hemmung von Cyclooxygenasen, die die Umwandlung von Arachidonsäure zu Prostaglandinen und Thromboxanen katalysieren. Die NSAID besitzen unterschiedliche Affinitäten zu den Isoformen der Cyclooxygenase (im wesentlichen COX-1 und COX-2), die ihre divergierenden Wirkungen zumindest teilweise erklären. Man geht davon aus, dass COX-1 vornehmlich an physiologischen Stoffwechselvorgängen (vor allem in Thrombozyten, gastrointestinaler Schleimhaut und der Niere) beteiligt ist, COX-2 dagegen erst bei entzündlichen Prozessen vermehrt gebildet wird und unter physiologischen Bedingungen kaum vorkommt. Ziel ist es daher, COX-2-präferentielle Substanzen zu verabreichen, die die unerwünschten Wirkungen minimieren und die entzündungshemmenden maximieren. Mittlerweile konnte allerdings auch gezeigt werden, dass die Einteilung in „schlechte“ COX-1-Inhibition und „gute“ COX-2-Inhibition so einfach nicht ist und es außerdem noch weitere Isoformen (COX-3) gibt. Vorsicht ist zudem bei der Extrapolation von Daten aus In-vitro-Studien und von anderen Spezies auf das Pferd geboten.

Zeichen einer Intoxikation können sein: Inappetenz, Kolik (gastrointestinale Ulzerationen), Neutropenie, Hypoproteinämie und Nierenversagen (Papillarnektrose). Dabei sind die toxischen Effekte der NSAID aufgrund des gleichen Wirkmechanismus additiv. Im Vergleich der Toxizität bei Überdosierung ist Ketoprofen, Flunixin und Phenylbutazon (in absteigender Reihenfolge) überlegen (MacAllister 1992). Andererseits wurde in klinischen Studien eine Überlegenheit von Phenylbutazon und Flunixin gegenüber Ketoprofen gezeigt. Eine möglichst genaue Feststellung des

---

\* mw@triregio.eu

Patientengewichts sollte daher immer angestrebt werden (cave kleinere Pferde und Ponys). Größter Vorteil der NSAID ist die einfache und relative sichere Form der Anwendung (Tierhalter), sofern die empfohlene Dosierung eingehalten wird.

Kritisch gesehen werden muss der „Vorteil“, dass die Behandlung einer Lahmheit auch ohne exakte Diagnose erfolgen kann und im Einzelfall eine Abwägung von diagnostischem und therapeutischem Aufwand und der Erwartungshaltung des Tierhalters vorgenommen werden sollte. Die Eigenschaften der NSAID sind umfassend dokumentiert (Kallings 1993) und langjährige Erfahrungen mit diesen Substanzen konnten gesammelt werden. Im entzündeten Gewebe kommt es zu einer Anreicherung von NSAID aufgrund des dort abgesenkten pH-Wertes. Wegen der unerwünschten Wirkungen bei systemischer Anwendung ist daher die lokale Anwendung interessant und konnte für Diclofenac bereits gezeigt werden (Frisbie 2009).

Aufgrund der möglichen unerwünschten gastrointestinalen (COX-1) und kardiovaskulären (COX-2) Wirkungen sind Erfolg versprechende Entwicklungen zu beobachten von Stickstoffmonoxid(NO)-NSAID und Inhibitoren der Matrix-Metalloproteinasen (MMP), Lipoyxygenase (LOX) und Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) (Rao & Knaus 2008).

**Tabelle 1:** Ausgewählte Eigenschaften einiger zur Gelenkbehandlung gebräuchlicher NSAID. Arzneimittelrechtliche Bestimmungen sind zu berücksichtigen (Angaben ohne Gewähr)

	Tagesdosierung	Applikationsart	Nachweiszeiten EHSLC/FEI
Phenylbutazon	4,4 mg/kg	i.v./oral	7 Tage
Flunixin-Meglumin	1 mg/kg	i.v.	6 Tage
Meloxicam	0,6 mg/kg	i.v./oral	3 Tage
Meclofenaminsäure	4 mg/kg	oral	6 Tage
Ketoprofen	2,2 mg/kg	i.v.	4 Tage
Carprofen	0,7–1,4 mg/kg	i.v./oral	11 Tage
Vedaprofen	2 mg/kg	i.v./oral	4 Tage

### Kortikosteroide

werden vorwiegend eingesetzt zur Therapie entzündlicher Gelenkerkrankungen (Osteoarthritis, Synovitis) oder bestimmter osteochondrotischer Prozesse (subchondrale Knochenzysten). Neben der Möglichkeit der parenteralen Anwendung kommen sie in erster Linie als lokale intrasynoviale Injektion zum Einsatz, da hierbei mit der geringsten Dosierung eine größtmögliche entzündungshemmende, teilweise auch lang andauernde Wirkung erreicht werden kann. Kortikosteroide wirken stark entzündungshemmend und moderat analgetisch, bremsen dabei aber anabole (und damit reparative) Prozesse, sodass sich ihre Verwendung bei höheren Dosierungen und wiederholtem Einsatz negativ auf die Gelenkgesundheit auswirken kann. Hierbei sind vornehmlich zu nennen die Reduzierung der Proteoglykansynthese, die Nekrose von Chondrozyten und die vermehrte Ossifikation synovialer Strukturen. Es besteht aufgrund der langjährigen Erfahrungen (etwa seit den 1950er Jahren) und der Masse an wissenschaftlichen Publikation ein sehr großer Pool an Informationen zur Verfügung, die Abwägung der Vor- und Nachteile der Medikation mit Kortikosteroiden kann daher nicht pauschal, sondern nur für den zu behandelnden Einzelfall erfolgen. Grundgerüst dieser Substanzen stellt das Kortisol dar, dessen Derivate durch entsprechende Strukturveränderung eine Reduktion von (unerwünschten) mineralokortikoiden



Effekten und eine erhöhte Dauer und Potenz der Wirksamkeit besitzen. Zur intrasynovialen Behandlung kommen sie als wasserunlösliche Ester in Form von Kristallsuspensionen oder in Acetalform zur Anwendung. Nach der Injektion spalten Gewebeesterasen die Glukokortikoidester und die pharmakologisch wirksamen Moleküle, durch die relativ langsame Absorptionsrate wird ein Depoteffekt erreicht. Als Komplikationen können knöcherne Metaplasien der periartikulären Strukturen, fortschreitende Gelenkdestruktion („Steroid-Arthropathie“) und septische und sterile („post injection flare“) Arthritiden auftreten. Zur Differenzierung letzterer eignet sich am besten die zytologische Beurteilung von Gelenkpunktaten (Zahl der neutrophilen Granulozyten).

Methylprednisolon-Acetat (MAc) ist das verbreitetste Kortikosteroid zur intrasynovialen Injektion, die Dosierung liegt zwischen 20 und 240 mg pro Gelenk. Bei höherer Dosierung und häufiger Anwendung stehen vor allem die Nekrose von Chondrozyten und eine Reduktion des Proteoglykangehalts der Matrix als negative Wirkungen im Vordergrund. In der Praxis werden jedoch im Vergleich zu den Studien, die diese negativen Folgen dokumentieren, meist geringere Dosierungen und Medikationsintervalle eingesetzt, sodass sicherlich auch die negativen Folgen zu relativieren sind.

Betamethason-Acetat (BAc) hat gemäß der überwiegenden Zahl von Studien weniger ausgeprägte der für MAc genannten negativen Effekte. Allerdings sind die Dosierungen in den Studien meist auch niedriger gewählt, was die direkte Vergleichbarkeit erschwert.

Triamcinolon-Azetonid (TrAz) (bis 20 mg/Gelenk, nicht mehr als 30 mg totale Dosis wegen Risiko von Hufrehe) ist sehr effektiv zur Osteoarthritis-Behandlung und scheint noch weniger negative Effekte, einigen Studien zufolge sogar chondroprotektive Effekte zu besitzen. Interessanterweise konnten die positiven Effekte in einer experimentellen Studie mit praxisnaher Dosierung auch beobachtet werden, wenn das gegenüberliegende Gelenk behandelt wurde. Die Resorption erfolgt noch langsamer als die von Kristallsuspensionen mit entsprechender Ausdehnung der Wirksamkeitsdauer (Nachweis in der Synovia bis 14 Tage nach Injektion von 6 mg).

## **Hyaluronan**

ist ein lineares polyanionisches Glykosaminoglykan aus Saccharid-Biopolymeren, die Bestandteile aller extrazellulären Gewebestrukturen sind, Knorpel und Synovialflüssigkeit eingeschlossen. Verschiedene Präparate sind für die Anwendung beim Pferd zugelassen, die meisten lediglich zur intraartikulären Injektion. Die Präparate zeichnen sich unter anderem durch eine unterschiedliche Länge der Polymerketten aus, die man ursprünglich mit den zu erwartenden positiven Effekten korrelierte, was jedoch nicht länger haltbar ist. Neben der rein biomechanischen (lubrizierenden) Wirkung werden vor allem die Inhibition der Chemotaxis von neutrophilen Granulozyten und Makrophagen und die verminderte Stimulation von Lymphozyten als förderlich diskutiert. Darüber hinaus reduziert Hyaluronan Fibroplasie und die Bildung von entzündlichem Pannus. Neben der intrasynovialen Route kann Hyaluronan auch intravenös eingesetzt werden. Dies hat den Vorteil der einfacheren Applikation und der geringeren Morbidität für injektionsbedingte Gelenkentzündungen, obwohl der Wirkmechanismus noch nicht näher geklärt ist. Einsatzgebiete für Hyaluronsäure sind Osteoarthrosen mit geringgradigen oder keinen Entzündungserscheinungen, Synovitiden und Knorpelschäden, z.B. nach intraartikulären Frakturen.

**Polysulfatierte Glykosaminoglykane**

wurden als synthetische Heparinoide ursprünglich für die Behandlung vaskulärer Erkrankungen entwickelt. Da sie eine Wirkung gegen bestimmte degenerative Enzyme und eine entzündungshemmende Wirkung in Tierversuchsmodellen besitzen und die Produktion biomolekularer Matrix fördern, kommen sie als Chondroprotektiva zum Einsatz. Das einzige beim Pferd zugelassene Präparat ist Adequan®. Bei intraartikulärer Gabe treten selten massive akute Lahmheiten auf, die vom Schweregrad her mit septischen Entzündungen vergleichbar sein können. Deshalb werden bei der Applikation häufig parallel Antibiotika verabreicht oder ganz auf die intraartikuläre zugunsten der intramuskulären Applikation verzichtet, deren klinische Effektivität jedoch umstritten und experimentelle Wirksamkeit nur schwach belegt ist (Trotter 1996).

**Neutraceuticals**

sind krankheitsmodifizierende („symptomatic slow-acting drugs“) Substanzen, die oral zum Einsatz kommen und aufgrund des langsamen Wirkungseintritts und der Notwendigkeit der langfristigen Gabe zur unterstützenden Behandlung bei chronischen Arthritiden oder metaphylaktisch zum Einsatz kommen. Zur Behandlung akuter Arthritiden sind sie deshalb kaum geeignet. Die meisten Präparate beinhalten eine Kombination aus den knorpeligen Substanzen Chondroitinsulfat und Glukosamin, die aus tierischen Quellen gewonnen werden. Hinzu kommen diverse weniger genau definierte Produkte, die Extrakte aus Pflanzen oder Grünlippenmuscheln enthalten. Obwohl die kontrollierten klinischen Studien für diese Produkte und Substanzen deren Wirksamkeit weniger deutlich belegen als für Pharmaka, ist die Verbreitung als Nahrungsergänzung mittlerweile beachtlich und für die Praxis auch ökonomisch interessant.

**Antibiotika**

werden gelegentlich je nach persönlicher Präferenz als Adjuvans bei intrasynovialen Behandlungen eingesetzt. Hintergrund ist die Möglichkeit, dass bei der Injektion bakterielle Infektionserreger ins Gelenk eindringen und zu einer septischen Gelenkentzündung führen können. Auch wenn dieses Risiko sehr gering ist, wird dies aufgrund der Berücksichtigung der schwerwiegenden Konsequenzen einer Infektion von manchen Praktikern gern durchgeführt. Die Wahrscheinlichkeit einer (häufiger auftretenden) vorübergehenden (vermehrten) Lahmheit nach intrasynovialer Behandlung wird damit jedoch nicht reduziert. Aus pharmakologischer Sicht empfiehlt sich die Verwendung von bakterizid wirkenden Antibiotika, die ein breites Wirkungsspektrum aufweisen. Einige Kombinationen von Glukokortikoiden in „Mischspritzen“ führen bekanntermaßen zu chemisch-physikalischen Inkompatibilitäten der beteiligten Partner (Kroker 2006). Des Weiteren kommen Antibiotika zur Behandlung von septischen Arthritiden zum Einsatz.

**Kombinationsbehandlungen**

sind in der Praxis weit verbreitet, um die positiven Effekte der einzelnen Präparate auszunutzen bzw. deren mögliche negative Effekte zu mindern, obwohl wenig kontrollierte Studien zur kombinierten medikamentellen Gelenkbehandlung vorliegen. Insbesondere die Kombination von entzündungshemmenden Kortikosteroiden und „chondroprotektiven“ Medikamenten (hier vor allem Hyaluronsäure) hat sich unter praktischen Gesichtspunkten gut bewährt.

## Zulassung

Unterschieden werden muss zwischen Schlachtpferden und Pferden mit Heimtierstatus. Für erstere ist der Rahmen der möglichen Medikationen eng gesteckt (Annex I–III der EU-Verordnung Nr. 2377/90). Derzeit ist der Entwurf einer Liste essentieller Arzneimittel (für Pferde) in Beratung, die nicht in Anhang I–III enthalten sind. Diese Medikamente sollen zur Anwendung bei Schlachtpferden umgewidmet werden können. Keines der diskutierten Medikamente, die nicht für lebensmittelliefernde Tiere zugelassen sind (z.B. Phenylbutazon, Meclofenaminsäure, Glukokortikoidester) ist in dieser Liste enthalten, was einschneidende Bedeutung mit Veröffentlichung (und damit Inkrafttreten) dieser Liste haben wird. Aktuelle Informationen unter [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)).

## Doping

Wichtig zu unterscheiden sind die teilweise verfügbaren Nachweiszeiten (detection times), die von den Absetzfristen (withdrawal times) unterschieden werden müssen, die zusätzlich noch einen (vom Tierarzt selbst mitzubestimmenden) Sicherheitsabstand beinhalten. Individuelle Unterschiede, der Gesundheitszustand und das Trainingsprogramm können zu Abweichungen und unerwartet positiven Substanznachweisen führen. Hinzu kommt, dass bei Einhaltung der Nulltoleranz die Nachweisempfindlichkeit eine erhebliche Rolle spielt und zu erwarten ist, dass die Nachweisgrenzen mit Fortschritten in der Methodik weiter sinken werden. Einige Angaben zu den Nachweiszeiten finden sich in Tabelle 1. Siehe auch Veröffentlichungen der FEI ([www.fei.org](http://www.fei.org)) und EHSLC ([www.ehslc.com](http://www.ehslc.com)).

## Literatur

1. MacAllister CG *et al.* (1993): Comparison of adverse effects of phenylbutazone, flunixin meglumine and ketoprofen in horses. *J AM Vet Res* 44: 2277-79.
2. Kallings P (1993): Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vet Clinic N Am / Equine Practice* Dec Vol 9 (3): 523-41.
3. Frisbie DD *et al.* (2009): Evaluation of topically administered diclofenac liposomal cream for treatment of horses with experimentally induced osteoarthritis. *Am J Vet Res* Feb;70(2):210-5.
4. Rao PN, Knaus EE (2008): Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID): Cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharmaceut Sci* 11(2):81-110.
5. Trotter GW (1996): Polysulfated Glycosaminoglycan (Adequan). In: *Joint disease of the horse* (CW McIlwraith & GW Trotter) Saunders Company, ISBN: 0-7216-5135-6.
6. Kroker R (2006): Anhang 2. Hinweise zu Arzneimittelkombinationen. In: *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren* (W Löscher, FR Ungemach, R Kroker), Parey Buchverlag, ISBN: 3-8263-3450-7.

## **Autologe Blutprodukte zur Behandlung von Gelenkerkrankungen beim Pferd: ACS, PRP, ACP, Knochenmark**

**Walter Brehm\***

Chirurgische Tierklinik, Universität Leipzig

Regenerativ-medizinische Verfahren, wie die Stammzelltherapie sowie die Anwendung von Wachstumsfaktoren, Zytokinen und von Knochenmark, werden in der Veterinärmedizin immer häufiger klinisch eingesetzt. Als typische Indikationen sind Osteoarthritis, Tendinitiden, Knochendefekte und andere Weichteilverletzungen zu erwähnen. Knochenmark sowie körpereigene Blutprodukte, wie autologes konditioniertes Serum (ACS), thrombozytenreiches Plasma (PRP) und autologes konditioniertes Plasma (ACP), sind reich an Zytokinen und/oder an Wachstumsfaktoren, die entweder humoral oder hauptsächlich intrazellulär (z.B. in Thrombozyten) zu finden sind. Sie steuern viele wichtige physiologische Zellaktivitäten, unter anderem durch proliferative und chemotaktische Wirkungen und spielen somit eine zentrale und fördernde Rolle bei der Wundheilung und bei der Gewebsregeneration. Um die Wachstumsfaktoren und Zytokine aus dem eigenen Blut zu gewinnen, müssen diese Blutprodukte zuerst durch spezielle Verfahren erzeugt werden, bevor sie dem Patienten verabreicht werden können. Die Herstellung von ACS (Irap®) erfolgt durch die Lagerung von Blut in einer patentierten Spezialspritze für 24 Stunden bei 37 °C in einem Inkubationsschrank. Durch die Stimulation von in der Spritze enthaltenen besonderen Glasperlen produzieren die Blutzellen entzündungshemmende Zytokine und andere Moleküle. Aus einer Spritze werden etwa 30 ml Serum nach dem Zentrifugieren gewonnen. Dieses ACS kann unmittelbar angewendet oder tiefgefroren für einen späteren Einsatz (bis zu einem Jahr bei -18 °C) gelagert werden. Die ACS-Therapie wirkt analgetisch und antiphlogistisch und wird insbesondere bei Osteoarthritis und Sehnenschäden verwendet. Das Ziel dieser Technik ist die Blockierung der Interleukin-1-Aktivität, die als sehr wichtiger Entzündungsmediator gilt. Diese Funktion wird durch die Ausschüttung von Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten (IL1-Ra) aus den konditionierten Thrombozyten durch die besondere Aufbereitung des autologen Serums erreicht, welche bei der Bearbeitung humanen Serums nachgewiesen wurde. Im Pferdeserum konnte IL1-Ra jedoch bisher nicht nachgewiesen werden. Der Hersteller empfiehlt insgesamt 3 lokale Injektionen in den betroffenen Bereich. Klinische Erfahrungen bestehen über mehrere tausend Gelenkbehandlungen (Weinberger 2008) mit guten klinischen Ergebnissen.

Eine andere sehr beliebte, regenerativ-medizinische Methode ist die Therapie mit „Platelet Rich Plasma“ (PRP). Diese Technik basiert auf der Tatsache, dass die Thrombozyten einen hohen Gehalt an mehr als 20 verschiedenen Wachstumsfaktoren und Zytokinen in ihren intrazellulären  $\alpha$ -Granula enthalten, die freigesetzt werden können. Einige dieser wichtigen Proteine sind „Platelet Derived Growth Factor“ (PDGF), „Transforming Growth Factor- $\beta$ “ (TGF- $\beta$ ), „Fibroblast Growth Factor“ (FGF), „Epithelial Growth Factor“ (EGF), „Insulin-like Growth Factor“ (IGF) und „Platelet Derived Angiogenesis Factor“ (PDAGF). Durch die physiologische oder künstlich induzierte Aktivierung der Thrombozyten werden diese Faktoren ausgeschieden und wirken stark

---

\* brehm@vetmed.uni-leipzig.de

chemotaktisch sowie direkt und indirekt gewebsregenerativ. Um PRP vorzubereiten, müssen zuerst etwa 50–100 ml Vollblut in Citrat-Dextrose enthaltene Gefäße entnommen und bei einer bestimmten relativen Zentrifugalkraft (RCF) zentrifugiert werden. Das überstehende Plasma muss von den Erythrozyten getrennt und noch einmal bei einer höheren RCF und längeren Zeit zentrifugiert werden. Somit erreicht man eine hohe Konzentration an Thrombozyten in einem kleinen Plasmavolumen. Auf dem Markt gibt es mehrere patentierte Kits. Das PRP kann aber auch mit normalen, kommerziell verfügbaren Citratröhrchen vorbereitet werden. Dieses Produkt muss innerhalb von 8 Stunden appliziert und darf nicht gelagert werden. Laut Definition darf von PRP nur dann gesprochen werden, wenn die Thrombozytenkonzentration im Plasma mindestens 2-mal höher als im Vollblut ist. Es gibt aber viele mögliche Varianten bei der Vorbereitung und keine Standardmethode, sodass eine Reihe von verschiedenen Einflüssen die Ergebnisse verändern können. Zum Beispiel sind die RCF und die Zentrifugationszeit von zentraler Bedeutung und in der veterinärmedizinischen Literatur nicht einheitlich. Manche Autoren benutzen nur eine Zentrifugation. Einige aspirieren den Leukozyten enthaltenen „Buffy Coat“ mit dem Plasma zusammen und andere wollen ihn lieber vermeiden. Dazu wird in einigen Studien empfohlen, die Thrombozyten mit verschiedenen Mengen an Kalziumchlorid und/oder Thrombin zu aktivieren, während in anderen Arbeiten das als nicht notwendig erscheint. Einige Autoren verzichten sogar auf das Antikoagulans und sprechen dann von „platelet rich fibrin“. Indikationen aus der Human-, Zahn- und Veterinärmedizin sind vielfältig: schlecht heilende Wunden, Sehnenentzündungen, Frakturbehandlung, langsame Knochenregeneration, Arthropathien, Keratitiden usw. In der klinischen Anwendung scheint PRP eine günstige Wirkung zu haben, Berichte über eine große Zahl an Gelenkbehandlungen fehlen jedoch bisher.

Das ACP ist eine vereinfachte Vorbereitung des PRP, wobei nur eine Zentrifugation notwendig ist. Die Thrombozytenkonzentration ist aber nicht so hoch wie beim PRP. Ein besonderes und einfach benutzbares Kit ist kommerziell verfügbar. Klinische Studien aus der Humanmedizin konnten aber zeigen, dass ACP trotzdem sehr gute antiphlogistische und analgetische Wirkungen bei aseptischen Arthritiden hat. Die Anwendungsgebiete sind sehr ähnlich denen des PRP.

Knochenmark beinhaltet neben mesenchymalen und hämatopoietischen Stammzellen noch andere Zelltypen, wie z.B. Thrombozyten. Dazu ist die Konzentration an Wachstumsfaktoren der des Plasmas in PRP-Form sehr ähnlich. Gewonnen wird equines Knochenmark in der Regel durch Punktion des Brustbeines. Ein potenziell großer Vorteil ist im Vergleich zum PRP die Anwesenheit von differenzierbaren Zellen, sogenannte „Progenitorzellen“, die die Gewebsheilung noch verbessern könnten. Große Behandlungszahlen liegen bisher für die Therapie von Fesselträger- oder Sehnenbeschäden beim Pferd vor. Aber auch die Anwendung in Gelenken und Sehnencheiden wurde versucht und der Behandlungserfolg als befriedigend bezeichnet. Zuletzt wurde eine modifizierte Form der Knochenmarkanwendung publiziert. Hierbei wurde durch Zentrifugation die Fraktion der Erythrozyten aus dem Injektat entfernt, was für die Anwendung günstiger erscheint.

Die Evaluierung der hier genannten autologen Blutprodukte sowohl was die Verifizierung der postulierten Inhaltsstoffe wie Wachstumsfaktoren angeht als auch bezüglich der klinischen Wirkung bedarf forschender Anstrengung. Die Chirurgische Tierklinik der Universität Leipzig forscht auf dem Gebiet der regenerativen Medizin, und erste Ergebnisse zur Zusammensetzung von PRP dürfen in Kürze erwartet werden.

## Zelltherapie bei Gelenkerkrankungen

**Uta Delling<sup>\*1,2</sup>, Henriette Jülke<sup>2</sup>, Iris Ribitsch<sup>2</sup>, Walter Brehm<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Chirurgische Tierklinik, Universität Leipzig; <sup>2</sup>Translationszentrum für Regenerative Medizin (TRM) Leipzig

### Warum ist ein neuer Therapieansatz bei Gelenkerkrankungen nötig?

Pferde mit Lahmheiten stellen den Großteil des Patientenaufkommens einer jeden Pferdepraxis dar. Neben dem individuellen Leid für das betroffene Tier bedeuten dies Verluste sowohl bei der athletischen Nutzung des Tieres als auch finanzieller Natur.

Gelenkerkrankungen sind bei Pferden die Hauptursache für Lahmheiten. Die Osteoarthrosen (engl. osteoarthritis; OA) bilden dabei die am häufigsten anzutreffende Form. Kennzeichnend für die OA sind neben Schäden am Gelenkknorpel auch Veränderungen am subchondralen Knochen und an der Gelenkkapsel. Die Diagnose wird anhand des klinischen Bildes (d.h. Lahmheit), röntgenologischer Veränderungen bzw. Veränderungen in anderen bildgebenden Verfahren (Ultraschall, MRT, CT) gestellt. Klassische Anzeichen einer OA im Röntgenbild sind Umbauvorgänge im subchondralen Knochen (Sklerosierung, Lyse), periartikuläre knöcherne Zubildungen (Osteophyten, Exostosen) oder Abweichungen in der Darstellung des Gelenkspaltes (verschmälert, unregelmäßig). Die Gelenkkapsel (innere Synovialmembran, äußere fibröse Kapsel) ist je nach Erkrankungsstadium in ihrem Aufbau ebenfalls verändert. Die zentrale Rolle in der Pathophysiologie der OA kommt jedoch den Veränderungen am Gelenkknorpel zu. Ist dieser einmal geschädigt, hat hyaliner Knorpel eine nur sehr geringe intrinsische und extrinsische Kapazität zur Regeneration. Im günstigsten Fall entsteht durch reparative Vorgänge der qualitativ minderwertigere Faserknorpel.

Die genauen Ursachen, die zur Entstehung einer OA führen, sind noch immer nicht vollständig bekannt. Als Risikofaktoren werden Trauma, Alter und eine genetische Prädisposition angesehen. Anders formuliert ist die Ursache entweder eine abnormale Belastung (z.B. Überbelastung, Fehlstellung) eines normalen Knorpels oder eine normale Belastung eines abnormalen Knorpels (z.B. Osteochondrose). Einige geringgradigere, negative Einwirkungen auf das Gelenk können jedoch problemlos geheilt werden. Inhalt intensiver Forschung ist deshalb die Identifizierung des „point of no return“, d.h. welcher Baustein stellt den Schalter zwischen Reparatur und Regeneration dar. Könnte dieser Schalter in Richtung Regeneration beeinflusst werden, wäre eine vollständige Heilung möglich.

Klassische Therapieansätze zur Behandlung der OA in der Pferdemedizin sind entweder chirurgischer oder medikamenteller Natur bzw. deren Kombination. Bei der chirurgischen Behandlung wird meist arthroskopisch das Gelenk gespült, um die in der Synovialflüssigkeit enthaltenden Entzündungsprodukte (z.B. IL-1, TNF-2α) zu entfernen. Außerdem kann unter Sichtkontrolle ein Débridement v.a. des degenerativ veränderten Knorpels durchgeführt werden. Zur medikamentellen Behandlung von Arthritiden stehen mehrere Pharmaka zur Verfügung. Am häufigsten werden systemisch nichtsteroidale Entzündungshemmer oder intraartikulär Steroide bzw. Hyaluronsäureprodukte angewandt. Keine der Methoden vermag jedoch eine Heilung der OA. Meist

---

\* delling@vetmed.uni-leipzig.de

kann nicht einmal die dauerhafte Arretierung des Krankheitsgeschehens erreicht werden und es kommt nur zu einer zeitlich befristeten Verbesserung der klinischen Symptome.

Das optimale Resultat einer Behandlung wäre daher die Wiederherstellung des funktionsgestörten Gewebes, d.h. eine vollständige Regeneration des hyalinen Gelenkknorpels. Mit diesem Ziel beschäftigt sich die regenerative Medizin – ein noch sehr junges Forschungsgebiet der Biomedizin. Sie stellt einen Therapieansatz unter Verwendung von Stammzellen dar.

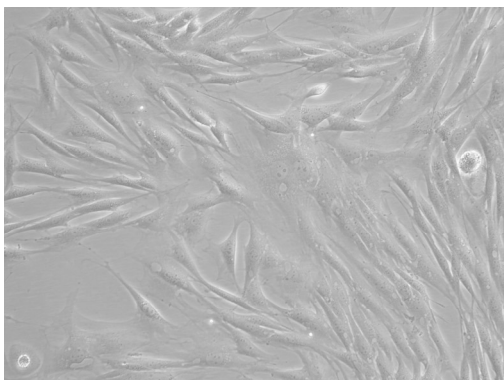
### Welche Formen der Zelltherapie gibt es?

Unter Zelltherapie wird das Einbringen von neuen Zellen in ein Gewebe zur Behandlung einer Krankheit verstanden. Dem steht die Nutzung von Zellen bei der *In-vitro*-Züchtung von Ersatzgewebe (Gewebekonstrukte; engl. tissue engineering) gegenüber. Bei der Zelltherapie werden verschiedene Formen unterschieden:

- Transplantation von autologen oder allogenen, differenzierten Körperzellen (Bsp. Chondrozyten)
- Transplantation von autologen, adulten Stammzellen (Bsp. mesenchymale Stammzellen, MSC)
- Transplantation von *in vitro* modifizierten oder differenzierten Zellen (z.B. chondrogen differenzierte MSC)

Expandierte, autologe Chondrozyten werden in der klinischen Praxis beim Menschen zur Behandlung von fokalen Knorpeldefekten im Kniegelenk eingesetzt. Diese Technik wird auch als ACI oder ACT (engl. autologous chondrocyte implantation or transplantation) bezeichnet. Die Chondrozyten werden aus körpereigenen Knorpelstücken, welche an nicht Gewicht tragenden Stellen des veränderten Gelenks entnommen werden, gewonnen und *in vitro* vermehrt. Die Zellen können dann frisch oder nach Kryokonservierung in den Knorpeldefekt reimplantiert werden. Die Fixierung erfolgt durch einen Periostlappen oder eine Kollagenmembran, die den Defekt abdecken und ein Entweichen der implantierten Zellen verhindern. Nachteilig ist neben der Limitierung und Morbidität der Donorstellen auch das Risiko der De-Differenzierung der Chondrozyten in Kultur.

Die größte Hoffnung richtet sich daher zurzeit auf den Einsatz von MSC. Einige tierexperimentelle Studien konnten vielversprechende Fähigkeiten in der Regeneration von Gelenkschäden und der Prävention von OA nachweisen (Im *et al.* 2001; Murphy *et al.* 2003; Oshima *et al.* 2004; Agung *et al.* 2006; Wilke *et al.* 2007; Alfaqeh *et al.* 2008). MSC können relativ einfach aus verschiedenen Gewebearten, z.B. Fett oder Knochenmark, isoliert werden. Charakteristisch für MSC ist ihre Fähigkeit zur Selbsterneuerung sowie zur Differenzierung in verschiedene Zelllinien (adipo-, chondro- und osteogene Linien).



**Abb. 1:** Equine mesenchymale Stammzellen

Adulte Stammzellen haben außerdem den Vorteil der fehlenden Immunogenität, d.h. die transplantierten Zellen werden vom Immunsystem nicht als fremd erkannt und daher nicht abgestoßen. Letztlich ist die entzündungshemmende Wirkung von MSC eine Eigenschaft, die auf ein therapeutisches Potential hoffen lässt.

MSC können sowohl systemisch als auch lokal appliziert werden. Eine faszinierende Eigenschaft der MSC nach systemischer Applikation ist der sog. Tropismus (engl. homing): Es konnte zum Beispiel durch spezielle bildgebende Verfahren gezeigt werden, dass intravenös verabreichte MSC nach experimentell induziertem Myokardinfarkt sich im Myokard des Tieres anreicherten. Der genaue Wirkmechanismus ist jedoch, wie auch der nach lokaler Applikation (z.B. intraartikulär), nicht vollständig bekannt. Zum einen könnten die MSC selbst zur Regeneration beitragen in dem sie sich in die entsprechenden Zellen vor Ort differenzieren. Alternativ ist es möglich, dass die MSC durch lösliche Faktoren eine Aktivierung der lokalen Zellen zur Regeneration bewirken (trophischer Effekt).

### **Welche Erfahrungen bei der intraartikulären Applikation von MSC gibt es?**

In den letzten Jahren haben sich Erkenntnisse zur grundlegenden Biologie der Stammzellen sowie zu deren Anwendungsmöglichkeiten in der klinischen Praxis exponentiell vermehrt. Der Anteil der Artikel, welche sich mit intraartikulärer Applikation von MSC beschäftigen, fällt jedoch dazu verhältnismäßig bescheiden aus.

Die tierexperimentellen Studien wurden meist an Mäusen, Ratten, Kaninchen, Ziegen, Schafen, aber auch am Pferd durchgeführt. Eine bemerkenswerte und richtungsweisende Veröffentlichung war die Studie von Murphy *et al.* (2003): Bei Ziegen wurde durch Meniskektomie und Durchtrennung des vorderen Kreuzbandes eine OA ausgelöst. Nach 6 Wochen wurden 10 Mio. autologe, *in vitro* vermehrte MSC intraartikulär appliziert. Bereits 6 Wochen nach der Applikation konnte eine reduzierte Knorpeldegeneration und verminderte Sklerosierung des subchondralen Knochens gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt werden. Zusätzlich wurde nach 20 Wochen die Neuformation eines meniskusähnlichen Gebildes beobachtet. In einer an Pferden durchgeführten Studie von Wilke *et al.* (2007) wurden Knorpeldefekte mit autologen MSC in Fibrinkleber gefüllt. Bei einer arthroskopischen Kontrolle nach 30 Tagen wurden Biopate entnommen, nach 8 Monaten wurden die Gelenke *post mortem* untersucht. Die histologischen Ergebnisse der Biopate (30 Tage) zeigten eine deutlich bessere Heilung in der MSC-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied war jedoch nach 8 Monaten nicht mehr nachweisbar: Beide Gruppen zeigten einen ähnlichen Heilungsverlauf. Ein eher unbefriedigendes Ergebnis fanden Frisbie *et al.* (2009) beim Vergleich von MSC aus dem Knochenmark mit stromal-vaskulärer Zellfraktion aus dem Fettgewebe. Die OA wurde bei den Versuchspferden durch ein intraartikuläres, osteochondrales Fragment ausgelöst. Es konnte kein klinischer und histologischer Unterschied zur unbehandelten Kontrollgruppe festgestellt werden. Als einziger Erfolg wurde eine signifikant geringere PGE<sub>2</sub>-Konzentration in der MSC-Gruppe verzeichnet. Die unterschiedlichen Ergebnisse der Studien können eventuell durch die Wahl des Modells zur Induktion der OA erklärt werden.

Mittlerweile stehen auch erste klinische Erfahrungsberichte in der Anwendung von MSC bei der OA zur Verfügung. Black und Mitarbeiter setzten die stromal-vaskuläre Zellfraktion aus dem Fettgewebe bei der OA des Ellbogen- und des Hüftgelenks des Hundes ein. In beiden Fallserien konnte eine Verbesserung des klinischen Bildes beobachtet werden (Black *et al.* 2007; Black *et al.* 2008). Es muss hier jedoch angemerkt werden, dass die stromal-vaskuläre Zellfraktion des Fettgewebes eine heterogene Mischung u.a. aus MSC, Fibroblasten und Endothelzellen ist und dass



hierbei keine *In-vitro*-Anreicherung der MSC vorgenommen wird. In einem Fallbericht eines Menschen mit OA der Kniegelenke konnte durch die Injektion mehrerer biologischer Produkte, u.a. von MSC, eine Verbesserung der Klinik erreicht werden (Centeno *et al.* 2008). Interessanterweise befinden sich derzeit einige humanmedizinische Studien in der Rekrutierungsphase, um die klinische Anwendung der MSC bei der OA des Kniegelenks zu erproben.

Anhand der hier beschriebenen vielversprechenden Studien ist jedoch erkennbar, dass bisher keine der Therapien einen langfristigen Erfolg erbringen konnte. Wir stehen daher heute noch vor großen Herausforderungen bevor die Behandlung der OA mittels lokaler Stammzelltherapie zuverlässig in die klinische Praxis umgesetzt werden kann. So ist beispielsweise die optimale MSC-Konzentration zur intraartikulären Therapie nicht bekannt. Weiterhin wurde die günstigste Trägersubstanz zur Applikation noch nicht etabliert, obwohl einige Studien mit der Kombination von MSC mit Hyaluronsäure positive Effekte beobachteten. Weitere Optimierungen der Therapieform könnten zudem durch die Modifizierung der MSC oder deren Applikationsformen erreicht werden.

Angesichts der regelmäßigen Konfrontation mit der deprimierenden Diagnose „Osteoarthritis“ im veterinärmedizinischen Patientenaufkommen, ist eine effektive Behandlungsform nur allzu notwendig. Die bisherigen Erkenntnisse geben, trotz der noch vielen offenen Fragen, die Zuversicht, dass die Zelltherapie in Form der lokalen Applikation von Stammzellen zur Behandlung von OA klinische Realität werden kann.

## Literatur

1. Agung M, Ochi M, Yanada S, Adachi N, Izuta Y, Yamasaki T, Toda K (2006): Mobilization of bone-marrow derived mesenchymal stem cells into injured tissue after intraarticular injection and their contribution to tissue regeneration. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 14: 1307-1324.
2. Alfaqeh H, Norhamdan MY, Chua KH, Chen HC, Aminuddin BS, Ruszymah BHI (2008): Cell based therapy for osteoarthritis in a sheep model: gross and histological assessment. *Med J Malaysia.* 63: 37-38.
3. Black LL, Gaynor J, Adams C, Dhupa S, Sams AE, Taylor R *et al.* (2008): Effekt of intraarticular injection of autologous adipose-derived mesenchymal stem and regenerative cells on clinical signs of chronic osteoarthritis of the elbow joint in dogs.\* sponsored by Vet-Stem. *Veterinary Therapeutics.* 9: 192-200.
4. Black LL, Gaynor J, Gahring J, Gahring D, Adams C, Aron D *et al.* (2007): Effect of adipose-derived mesenchymal stem and regenerative cells on lameness in dogs with chronic osteoarthritis of the coxofemoral joints: A randomized, double-blinded, multicenter, controlled trial.\* sponsored by Vet-Stem. *Veterinary Therapeutics.* 8:
5. Centeno CJ, Busse D, Kisiday J, Keohan C, Freeman M, Karli D (2008): Regeneration of meniscus cartilage in a knee treated with percutaneously implanted autologous mesenchymal stem cells. *Medical Hypotheses.* 71: 900-908.
6. Frisbie DD, Kisiday JD, Kawcak CE, Werpy NM, McIlwraith CW (2009): Evaluation of adipose-derived stromal vascular fraction or bone marrow-derived mesenchymal stem cells for treatment of osteoarthritis. *J Orthop Res.* June 18. [Epub ahead of print.
7. Im GI, Kim DY, Shin JH, Hyun CW, Cho WH (2001): Repair of cartilage defect in the rabbit with cultured mesenchymal stem cells from the bone marrow. *J Bone and Joint Surg.* 83-B: 289-294.
8. Murphy JM, Fink DJ, Hunziker EV, Barry FP (2003): Stem cell therapy in a caprine model of osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 48: 1464-1474.
9. Oshima Y, Watanabe N, Matsuda K, Takai S, Kawata M, Kubo T (2004): Fate of transplanted bone-marrow-derived mesenchymal cells during osteochondral repair using transgenic rats to simulate autologous transplantation. *OsteoArthritis and Cartilage.* 12: 811-817.
10. Wilke MM, Nydam DV, Nixon AJ (2007): Enhanced early chondrogenesis in articular defects following arthroscopic mesenchymal stem cell implantation in an equine model. *J Orthop Res.* 25: 913-925.

## **Die Anatomie des Pferdes als die Voraussetzung seiner Ausbildung. Der hippologische Zusammenhang zur „reiterinduzierten“ Bewegungsstörung (Zügelahmheit)**

**Gerd Heuschmann\***

Dülmen

Seit Fr. de la Gueriniere, École De Cavalerie (1733), ist das Bestreben der dressurmäßigen Ausbildung eines Pferdes die Leichtigkeit und Zwanglosigkeit im Verhältnis zwischen Reiter und Pferd und der Bewegung des Pferdes. In dieser Zeit begann die Suche nach dem Ausbildungsweg, der einerseits die maximale Nutzbarkeit und Leistungsbereitschaft des Pferdes entwickelt, andererseits das Pferd möglichst lange nutzbar und gesund erhält. Diese Prinzipien finden sich in der HDV 12 (1937) wieder. Der Soldat sollte ein gehorsames, arbeitswilliges, kräftiges und gesundes Dienstpferd reiten oder im Gespann fahren.

Diese Grundprinzipien wurden nach dem 2. Weltkrieg in die Richtlinien für Reiten und Fahren der Deutschen FN (12. Auflage, 1997) aufgenommen und zu ihrer Kernaussage.

Biomechanische Erkenntnisse wurden zum ersten Mal schlüssig vor dem Hintergrund der Anatomie des Pferdes und großer eigener Erfahrung im Sattel von Udo Bürger und Prof. Zietzschmann in „Der Reiter formt das Pferd“ (1939) publiziert.

Viele Autoren, selbst sehr erfahren im Sattel, folgten oder publizierten etwa zur gleichen Zeit. Sie schildern einen Ausbildungsweg der das Wohl, die Leistungsbereitschaft und Leistungsfähigkeit des Pferdes im Mittelpunkt sieht.

Die neue Situation im Reit- und Pferdesport, nämlich die, dass das Pferd ein Freizeit- und Wettkampfpartner geworden ist, wird dadurch deutlich, dass die Deutsche Reiterliche Vereinigung e.V. (FN 1994) die Ethischen Grundsätze zur Grundlage der Ausbildung und Arbeit mit Pferden macht. Unsere Gesellschaft nimmt für sich in Anspruch ein hohes Maß an Bildung und Sensibilität im Umgang mit anderen Menschen und Lebewesen zu besitzen. Deshalb lauten die „Ethischen Grundsätze“ wie folgt:

1. Wer auch immer sich mit dem Pferd beschäftigt, übernimmt die Verantwortung für das ihm anvertraute Leben.
2. Die Haltung des Pferdes muss seinen natürlichen Bedürfnissen angepasst sein.
3. Der physischen und tierartgerechten (verhaltensspezifischen) Gesundheit des Pferdes ist unabhängig von seiner Nutzung oberste Bedeutung einzuräumen.
4. Der Mensch hat jedes Pferd gleich zu achten, unabhängig von dessen Rasse, Alter und Geschlecht sowie Einsatz in Zucht, Freizeit oder Sport.
5. Das Wissen um die Geschichte des Pferdes, um seine Bedürfnisse sowie die Kenntnisse im Umgang mit dem Pferd sind kulturgeschichtliche Güter. Diese gilt es zu wahren und zu vermitteln und nachfolgenden Generationen zu überliefern.
6. Der Umgang mit dem Pferd hat eine persönlichkeitsprägende Bedeutung gerade für junge Menschen. Diese Bedeutung ist stets zu beachten und zu fördern.

---

\* kontakt@gerdheuschmann.de

7. Der Mensch, der gemeinsam mit dem Pferd Sport betreibt, hat sich und das ihm anvertraute Pferd einer Ausbildung zu unterziehen. Ziel jeder Ausbildung ist die größtmögliche Harmonie zwischen Mensch und Pferd.
8. Die Nutzung des Pferdes im Leistungs- sowie im allgemeinen Reit-, Fahr- und Voltigiersport muss sich an seiner Veranlagung, seinem Leistungsvermögen und seiner Leistungsbereitschaft orientieren. Die Beeinflussung des Leistungsvermögens durch medikamentöse sowie nicht pferdegerechte Einwirkung des Menschen ist abzulehnen und muss geahndet werden.
9. Die Verantwortung des Menschen für das ihm anvertraute Pferd erstreckt sich auch auf das Lebensende des Pferdes. Dieser Verantwortung muss der Mensch stets im Sinne des Pferdes gerecht werden.

Die Entwicklung des Pferdesports in den letzten Jahrzehnten hat sich jedoch von der, durch den Dachverband, definierten Linie abgewendet. Der Kommerz und das Streben nach Erfolg haben die Inhalte der Ethischen Grundsätze in den Hintergrund gedrängt. Rund um das in diesem kommerziellen Geschehen benutzte und abgenutzte Sportpferd hat sich eine Vielzahl von Berufen entwickelt, deren Aufgabe darin besteht, Schäden zu reparieren und unsachgemäßen Umgang mit dem Pferd wett zu machen. Aus meiner Sicht ist die nicht endende Diskussion um Doping im Pferdesport symptomatisch. Sie ist eine Folge der Abkehr von den Prinzipien der klassischen Reitlehre und ohne Richtungsänderung bei den Ausbildungs- und Prüfungsgrundsätzen nicht zu beherrschen. Ich habe auch auf diesem Gebiet eigene einschlägige Erfahrung. Ein gut gerittenes, losgelassenes Pferd braucht keine Beruhigung im Wettkampf und ein geschmeidiges Pferd verschleißt seine Gliedmaßen nicht. Unser Dachverband ist gerade wieder dabei „Pflaster zu kleben“ und sucht nicht nach wirklichen Lösungen.

Wir Pferdetierärzte müssen uns vor diesem Hintergrund fragen lassen, wie wir unsere eigene Rolle in diesem Geschehen definieren. Sollten wir uns zumindest gelegentlich fragen, „WARUM“ gibt es so viele orthopädische Schäden an unseren Reitpferden? Woher kommen all die vielen Fesselträgerschäden? Ich glaube, bis zu einem gewissen Punkt ist es unsere Pflicht, dass wir uns für Ausbildungsmethodik und Turniergeschehen interessieren.

Ich versuche mit meiner Präsentation den Zusammenhang zwischen unserem Beruf einerseits und der Philosophie der klassischen Pferdeausbildung andererseits herauszuarbeiten.

### **Biomechanik des Reitpferdes:**

Der Pferdekörper stellt eine Brückenkonstruktion dar, die im Bereich des Rumpfes mit geschätzt einem Drittel der Körpermaße belastet wird. Diese Rumpfmasse wird später durch das Gewicht des Reiters um bis zu 50 % erhöht, somit wird die Frage nach den tragenden Strukturen besonders wichtig. In Reiterkreisen wird in der Regel das Muskelsystem des Rumpfes als tragende Struktur angesehen. Die Anatomie des z.B. *M. longissimus dorsi* jedoch zeigt, dass ein fast horizontal verlaufender Muskel nicht dazu geeignet ist einer vertikal wirkenden Kraft auf Dauer entgegenzuwirken. Vielmehr ist der lange Rückenmuskel ein Bewegungsmuskel, er ist der stärkste Rumpfbeher im Körper des Pferdes. Die wichtigste rumpftragende Funktion hat der Hals des Pferdes. Das Nackenband wirkt passiv über den Wideristhebel bei langem und tiefem Hals. Es lässt die Wideristdornfortsätze nach vorwärts rotieren und spannt das Rückenband, der Rücken wird angehoben. Aktiv kann dieselbe Wirkung von einer gut entwickelten Oberhalsmuskulatur geleistet

werden. Sie wird mit zunehmender Aufrichtung immer bedeutender (relative Aufrichtung). Diese einzelnen Wirkungsweisen sind deutlich an der Nickbewegung des Halses vor allem im Schritt und im Galopp und dem Rumpfpendeln im Schritt und im Trab abzulesen (Seunig 1943; Bürger & Zietzschmann 1939).

Eine mit dem langen Rückenmuskel vergleichbare Rolle spielen die beiden äußeren *abdominalen* Muskeln, der *M. obliquus externus* und der *M. rectus abdominis*. Sie verkürzen bei Kontraktion die Bauchlinie und ziehen das Becken und die entsprechende Hintergliedmaße in der Schwebephase des Pferdes unter den Körper (Bürger & Zietzschmann 1939).

Auch weiß jeder erfahrene Reiter seit Jahrhunderten, dass die zeitlich und räumlich richtig platzierte Schenkelhilfe ein vermehrtes Untertreten des gleichseitigen Hinterbeines zur Folge hat (der *M. obliquus externus* kontrahiert sich reflektorisch und zieht das entsprechende Hinterbein unter den Rumpf).

Aus dem Gesagten wird klar, dass sowohl der Länge als auch der Position des Halses beim Pferd unter dem Sattel die entscheidende Rolle zufällt. Ein gut gerittenes Pferd kann trotz der Anwesenheit des Reiters auf seinem Rücken seine Rumpfmuskulatur unverspannt als Bewegungsmuskulatur nutzen. Das so gerittene Pferd nennt man „Rückengänger“ (Holleuffer 1896; Bürger & Zietzmann 1939; Seunig 1943; Stensbeck 1935; Dreyhausen 1951 u.v.m.). Im Umkehrschluss wird das Pferd, welches mit zu kurzem, durch eine rückwärtswirkende Reiterhand verkürzten Hals gehen muss, seine Rumpfmuskulatur zum Tragen nutzen müssen und sie deshalb dauerkontrahieren, also verspannen müssen. Das mit verspanntem Rücken gehende Pferd nennt Holleuffer „Schenkelgänger“.

Aus reiterlicher Sicht wachsen zahlreiche Probleme, wie z.B. die gesamte Palette der Anlehnungsschwierigkeiten (z.B. hinter dem Zügel gehen, gegen die Reiterhand gehen, Zungenfehler, Zähneknirschen, Verwerfen usw.) und das nicht Sitzenlassen. Als „Schenkelgänger“ gehende Pferde können mit den Hinterbeinen nicht untertreten und geraten auf die Vorhand.

Aus medizinischer Sicht resultieren neben den oben beschriebenen Symptomen zunächst unmittelbare Bewegungsstörungen, die sehr leicht mit Lahmheiten im eigentlichen Sinn verwechselt werden können. Udo Bürger beschreibt sie 1959 als Zügelahmheiten (Bürger 1959). Eine dauerhafte Kontraktion des *M. longissimus dorsi* einseitig oder beidseitig führt fast regelmäßig zu Bewegungsstörungen, die aus tierärztlicher Sicht häufig zu einem unklaren Lahmheitsbild führen.

Udo Bürger (1959) beschreibt mit dem Begriff der Zügelahmheit eine Lahmheit, die immer nur mit dem Reiter auf dem Rücken des Pferdes auftritt, ohne Reiter sind diese Pferde lahmfrei. Aus meiner Erfahrung gibt es neben dieser Gruppe von Pferden, auch noch solche, die ohne Reiter aufgrund einer dauerhaften Kontraktion des *M. longissimus dorsi* massive Bewegungsstörungen zeigen.

Häufig lassen sich Ursachen für Bewegungsstörungen dieser Art mit medizinischen Mitteln nicht diagnostisch erfassen und sind demzufolge nicht behandelbar. Allerdings lassen sich die meisten von ihnen in der Regel durch Trainingsumstellung leicht beseitigen.

Außerdem möchte ich die Hypothese aussprechen, dass eine handdominierte Pferdeausbildung, die zu einem entsprechend kontrahierten Rücken führt, die entscheidende Ursache für die sehr häufig auftretenden Fesselträgerschäden ist. Bei einem korrekt ohne Zwang ausgebildeten Pferd, einem „Rückengänger“, kann sich das Pferd in der Stützbeinphase in der Versammlung in den Hanken (*Lumbosakral*-, *Iliosakral*-, Hüft-, Knie- und Sprunggelenk) beugen. Dieses Pferd hat im Moment der Lastaufnahme eine Vielzahl von Federeinrichtungen, die es geschmeidig werden

lassen. Das komprimierte Pferd, der „Schenkel- oder Spannrückengänger“, ist in der Oberlinie versteift, damit ist Hankenbeugung unmöglich und die einzige Federeinrichtung liegt im Fesseltrageapparat.

Aus meiner Sicht sollte dieser Ansatz dringend wissenschaftlich überprüft werden.

### **Fazit**

Die klassische Reitlehre legt den Grundstein für aktiven Tierschutz in der Pferdeausbildung. Es sollte ihr wieder die gebührende Bedeutung beigemessen werden, Verbandsfunktionäre sollten ihre kompromisslose Durchsetzung in die Hand nehmen und besonders ihre Ausbilder und Richter entsprechend schulen und anweisen.

Alle Pferdetherapeuten sollten neben der wichtigen Diagnostik und Therapie sich vermehrt um Ursachenforschung bemühen und damit eine glaubwürdige Prophylaxe im Pferdesport betreiben.

Jeder Pferdefachmann sollte sich um ein Grundwissen rund um die „klassische Reitlehre“ bemühen.

### **Literatur**

1. De La Gueriniere (1733): Ecole de Cavallerie ( Deutsche Übersetzung: von Rolf Roeingh (1942):Das Monument des Pferdes.
2. Reitvorschrift (R.B.) (1937) HDV12.
3. Stensbeck OM (1935): Reiten.
4. Bürger U, Zietschmann O (1939): Der Reiter formt das Pferd.S.29-32, S.53-54.
5. von Holleuffer BH (1896): Die Bearbeitung des Reit- und Kutschpferdes zwischen den Pillaren.
6. von Dreyhausen G (1951): Grundzüge der Reitkunst.
7. Bürger U (1959): Vollendete Reitkunst.
8. Seunig W (1943): Von der Koppel zur Kapriole.
9. Deutsche Reiterliche Vereinigung (1997): Richtlinien für Reiten und Fahren. Bd.1 und 2.

## Bildgebende Diagnostik am Rücken des Pferdes

**Kerstin Gerlach\***

Chirurgische Tierklinik, Universität Leipzig

### Wichtige anatomische Grundlagen für die Bildgebung

Wenn bildgebende Diagnostik des Rückens angesprochen wird, handelt es sich im Wesentlichen um die Diagnostik der knöchernen Abschnitte der hinteren Brust- und vorderen Lendenwirbelsäule sowie des Iliosakralgelenks (ISG).

Das Pferd besitzt 18 Thorakalwirbel (17–19) und 6 Lendenwirbel (5–7), wobei ungefähr der 9. bis 18. Brustwirbel zur klinisch wichtigen Sattellage gehören. Röntgenologisch kann zwischen den Wirbelkörpern und den Procc. spinosi differenziert werden. Ab dem 2. Brustwirbel sind die Dornfortsätze (T2) sehr lang und formieren den Widerrist. Sie werden ab T7 kürzer und besitzen von T2–T7 oder T8 Ossifikationszentren, welche sich ab 12 Monaten entwickeln und lebenslang erhalten bleiben können. Für die Beurteilung des Röntgenbildes ist dies wichtig. Nach kaudal werden diese Dornfortsätze kürzer und sind im Lendenbereich von dicken Muskelschichten umgeben. Der Proc. spinosus des L6 kann etwas kürzer als der von L5 sein (Butler *et al.* 2008).

Die Wirbelkörper werden durch Zwischenwirbelfugen ohne Synovia verbunden. Zwischen den kranialen und kaudalen Gelenkfortsätzen befinden sich synoviale Schiebegelenke, die auch als straffe Gelenke oder Facettengelenke bezeichnet werden (Wissdorf *et al.* 2002).

Die kranialen Epiphysenfugen der Wirbelkörper schließen sich zwischen 6 und 12 Monaten, die kaudalen zwischen 2–4 Jahren. Der antiklinale Wirbel ist der 15. Brustwirbel (14–16) (Butler *et al.* 2008).

Das Kreuzbein setzt sich aus 5 Wirbeln zusammen und bildet mit dem Darmbein das ventral vom Beckenknochen liegende straffe Kreuzdarmbeingelenk.

### Grundlagen der Bildgebung im Bereich der Wirbelsäule

Die Wirbelsäule ist ein Teil des Körperstammes und ist damit der Schnittbilddiagnostik beim Pferd, wie CT und MRT, nicht zugänglich. Es können Summationsbilder (zweidimensionale Projektionsradiographie, Szintigraphie) angefertigt werden bzw. sind Ultraschalluntersuchungen der Weichteile zwischen den Dornfortsätzen eingeschränkt möglich.

Als Goldstandard dient die Röntgenuntersuchung, wobei auch hier wegen der Größe keine dorsoventralen oder ventrodorsalen Aufnahmen möglich sind. Es werden knöcherne Teile des Skelettes abgebildet.

Röntgenologisch werden im Röntgenleitfaden (2007) die seitliche Abbildung der Dornfortsätze des Widerrist- sowie Sattellagen- und Lendenwirbelbereiches gefordert. Mit leistungstärkeren Röntgengeräten können jedoch auch seitlich und schräg die kleinen Wirbelgelenke sowie die Wirbelkörper der Brustwirbelsäule abgebildet werden. Die Dornfortsätze werden mit schräg angelegter Kassette ohne Raster oder mit Rasterkassette in einer Parasagittalebene geröntgt. Aluminiumkeile sind zur Darstellung eines vollständigen Dornfortsatzes notwendig, Streustrahlenfänger sind zu empfehlen. Im Brustwirbelbereich sollten die vollständigen Wirbelkörper

---

\* gerlach@vetmed.uni-leipzig.de

abgebildet sein, im Lendenwirbelbereich muss auf den Bereich der kleinen Gelenke und der Dornfortsätze eingebildet werden. Die kleinen Wirbelgelenke können zumindest im hinteren Brustwirbelbereich durch Schrägaufnahmen von ventral nach dorsal im Winkel von ca. 20° mit Kontakt der Röhre am Rumpf angefertigt werden. Weiter kaudal ist dies durch den überlagernden Darm schwieriger.

Problematisch ist die Beurteilung der Röntgenbefunde, da viele der dargestellten Veränderungen keine klinische Relevanz besitzen. Aus diesem Grund hat sich die Szintigraphie als ein wichtiges ergänzendes Untersuchungsverfahren in dieser Region etabliert. Hier werden erhöhte Stoffwechselaktivitäten des Knochens abgebildet, deren Wahrscheinlichkeit für schmerzhafte Veränderungen höher ist als die reine bildgebende Darstellung.

Szintigraphisch werden routinemäßig Skelettuntersuchungen, meist am stehenden Pferd, mit offenen radioaktiven Stoffen (Technetium) durchgeführt. Über Entzündungsszintigraphien der Weichteile wird vereinzelt beim Pferd berichtet, aber gegenwärtig nicht im Rückenbereich. Für die Wirbelsäule haben sich Schrägaufnahmen im Winkel von 60° auf jeder Seite durchgesetzt. Diese können bei Bedarf mit Dorsalaufnahmen komplettiert werden.

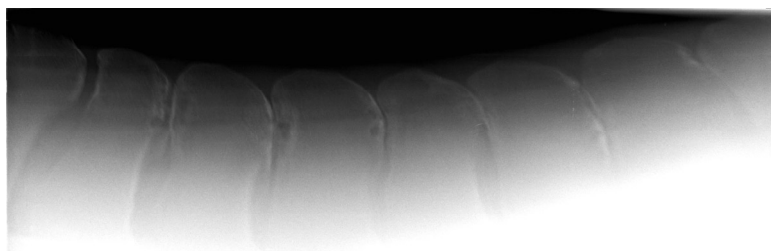
Für das ISG sind die dorsale Aufnahme des kranialen Beckens sowie dorsale Schrägaufnahmen von 45° der beiden Iliumflügel zu empfehlen.

Sonographisch sind Abbildungen der Bänder, wie z.B. des Lig. supraspinale, der Ligg. interspinalia, der Ligg. intertransversaria und auch der anliegenden Muskulatur möglich und können Veränderungen dieser Weichteilstrukturen zumindest in den oberen Abschnitten nachweisen.

### Pathologische Veränderungen in der Bildgebung

Frakturen sind in allen Bereichen grundsätzlich möglich, aber relativ selten. Frakturen der Dornfortsätze treten häufig nach Stürzen mit Überschlag auf und sind röntgenologisch gut diagnostizierbar.

Die Dornfortsätze können sich im Rahmen der Kissing Spines Erkrankung in Kontur und Struktur verändern. Da viele Pferde diese Veränderungen auch ohne klinische Anzeichen aufweisen, kann hier mittels Szintigraphie versucht werden, weitere Informationen zu erhalten. Es sollte beachtet werden, dass auch viele Reitpferde ohne klinische Rückenerkrankung erhöhte Speichermuster aufweisen können (Erichsen *et al.* 2003; 2004).



**Abb. 1:** Seitliche Röntgenaufnahme der oberen Dornfortsätze der letzten Brustwirbelsäule, links ist kranial. Es ist eine Kissing Spines Erkrankung darstellbar: deutliche Engstände der gesamten Sattellage, deutliche Sklerosierungen mit mehreren zystoiden Defekten, Lordose

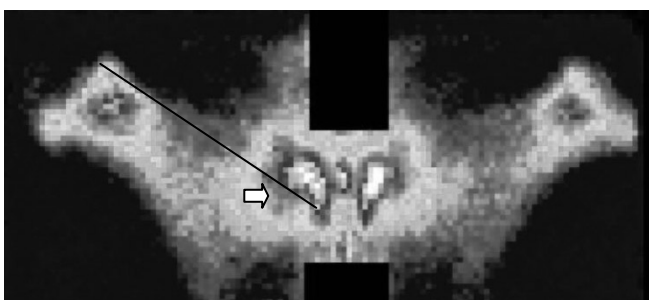
Einen weiteren Erkrankungskomplex stellen die chronisch veränderten Facettengelenke der Wirbelsäule dar. Bei Pferden mit Rückenschmerzen wird in der szintigraphischen Untersuchung dieser Bereiche eine Sensitivität von 75 % und eine Spezifität von 60,3 % angegeben (Gillen *et al.* 2009).



**Abb. 2:** Seitliche Röntgenaufnahme der kleinen Wirbelgelenke der ersten Lendenwirbel. Der Pfeil befindet sich über dem Facettengelenk L2–L3. Das Gelenk ist deutlich vergrößert, der Gelenkspalt unscharf verschwommen und der subchondrale Knochen sklerotisch. Die abgebildeten benachbarten Gelenke sind ähnlich verändert



**Abb. 3:** Szintigraphische Abbildung der letzten Brust- und aller Lendenwirbel der rechten Seite im 60 ° Winkel. Rechts ist kranial. Fokal erhöhte Anreicherung im Bereich des letzten Dornfortsatzes der BWS (weißer Pfeil), der kleinen Wirbelgelenke zwischen T18 und L1 (schwarzer Pfeil)



**Abb. 4:** Szintigraphische Abbildung des Beckens mit Iliosakralgelenken von dorsal, oben ist kranial. Auf der linken Seite ist eine verstärkte Anreicherung im Kreuzdarmbeingelenkbereich sichtbar, eine Atrophie der Muskulatur lag nicht vor. Die Linie vom kaudalen Rand des *Tuber sacrale* zum kranio-lateralen Rand des *Tuber coxae* stellt nach Erichson *et al.* (2003) eine Hilfslinie zum Auffinden des Gelenks dar



Das ISG kann röntgenologisch nicht untersucht werden. Hier wird vorwiegend szintigraphisch untersucht.

Es werden mögliche Befunde mit ihrer Darstellung in der Bildgebung besprochen.

### **Literatur**

1. Butler JA, Colles CM, Dyson SJ, Kold SE, Poulos PW (2008): The Spine. In: Clinical radiology of the horse. Wiley-Blackwell, 3. Edition 505-572.
2. Erichson, C, Berger M, Eksell P (2003): The scintigraphic anatomy of the equine sacroiliac joint. Vet Radiol Ultras 43:287-292.
3. Erichsen C, Eksell P, Widström C, Roethlisberger Holm K, Johnston C, Lord P (2003): Scintigraphic evaluation of the thoracic spine in the asymptomatic riding horse. Vet Radiol Ultras 44:330-338.
4. Ericson C, Eksell P, Roethlisberger Holm K, P. Lord, Johnston C (2004): Relationships between scintigraphic and radiographic evaluations of spinous processes in the thoracolumbar spine in riding horses without clinical signs of back problems. Equine Vet J 36:458-465.
5. Gillen A, Dyson S, Murray R (2009): Nuclear scintigraphic assessment of the thoracolumbar synovial intervertebral articulations. Equine Vet J 41:534-540.
6. Wissdorf H, Gerhards H, Huskamp (2002): Brust-, Bauch- und Kreuzbeinbereich sowie Schwanzbereich. In: Praxisorientierte Anatomie und Propädeutik des Pferdes. Wissdorf H, Gerhards H, Huskamp B, Deegen E, M & H Schaper Alfeld, 2. Auflage, 306-347.

## Therapeutische Möglichkeiten bei „Rückenerkrankungen“ des Pferdes

**Christian A. Bingold\***

Pferdeklinik Großostheim

Rückenerkrankungen des Pferdes sind ein sehr weit verbreitetes Problem und äußern sich für den Reiter meist als Rittigkeitsproblem. Aus funktionell reiterlicher Sicht rühren „Rückenerkrankungen“ aus der gesamten Wirbelsäule. Der folgende Beitrag beschäftigt sich daher über den strikt anatomischen Begriff „Rücken“ hinausgehend mit der Therapie von Erkrankungen der gesamten Wirbelsäule, die mit Relevanz zur Rittigkeit sind. Leider gibt es nur wenige Studien, die die Wirksamkeit spezifischer Therapien untersuchen, kontrollierte Studien fehlen vollständig (Haussler 2007). Akupunktur und alternative bzw. paramedizinische Methoden werden im Rahmen dieses Beitrags nicht erläutert.

Generell muss für einen nachhaltigen Therapieerfolg die Reitweise oder anderweitige sportliche Belastung des Pferdes berücksichtigt werden. In den meisten Fällen führen reiterliche Fehler bzw. Fehler im Trainingsmanagement zur Erkrankung oder tragen zumindest maßgeblich dazu bei. Daher muss versucht werden, die Reitweise umzustellen oder andere Nutzungsfehler abzustellen. Wenn dies nicht gelingt, werden die Probleme auch bei einer grundsätzlich erfolgreichen Therapie zwangsläufig wieder auftreten. Im Folgenden die Erläuterung der Therapieansätze für Erkrankungen der Wirbelsäule von kranial nach kaudal.

### **Insertionsdesmopathie des Nackenbands**

Die einfachste gezielte Therapie stellt die lokale Infiltration der Muskulatur im schmerzhaften Bereich dar. Die Injektionen werden im Abstand von ca. 5 cm über den palpatorisch auffälligen Bereich hinweg gesetzt und bringen bei stark in die Muskulatur ausstrahlenden Schmerzen meist eine anhaltende Besserung. Es werden Kortisonpräparate mit unterschiedlicher Depotwirkung evtl. auch in Kombination miteinander sowie zusätzlich Traumeel oder ähnliche Präparate eingesetzt.

Aufwendiger ist die gezielte lokale Injektion unter Ultraschallkontrolle zur Infiltration des Bereichs der Insertion bzw. einer Exostose. Zum Einsatz kommen die gleichen Präparate.

Eine Alternative dazu stellt die Mesotherapie dar (Denoix & Dyson 2003). Die Wirkung der Mesotherapie beruht auf der Unterbrechung von Schmerzübertragung aus tieferen Regionen durch Stimulation von Nerven in oberflächlicheren Schichten. Mit einem speziellen Applikator, der mehrere Kanülen aufnimmt, werden Reihen von intradermalen Injektionen mit Kortison und einem Lokalanästhetikum auf Höhe der Läsion und kaudal davon durchgeführt. Auch Injektionen alleine mit NaCl zeigen eine gewisse Wirkung.

Die Stoßwellentherapie einer Insertionsdesmopathie ist ebenfalls eine Option, wobei mit einem fokussierbaren Gerät gearbeitet und die Eindringtiefe per Ultraschall ausgemessen werden sollte. Die Behandlung wird 3- bis 4-mal jeweils im Abstand von 2 Wochen wiederholt.

Eine systemische Therapie mit NSAID ist in der Regel nicht erfolgreich.

---

\* bingold@pferdeklinik-grossostheim.de

Die meist mit dieser Erkrankung einhergehende aktive Zwangshaltung hinter der Senkrechten oder eine entsprechende Beizäumung durch den Reiter muss abgestellt werden. Die Pferde werden ca. 2 Wochen lang nach der Behandlung unausgebunden longiert und sollten freie Bewegung haben.

### **Lokale Muskelerkrankungen**

Muskelerkrankungen können grundsätzlich an jedem Muskel entlang der Wirbelsäule auftreten.

Bei akuten Muskelzerrungen ist initial Kühlung, im weiteren Verlauf eher Wärmebehandlung sinnvoll. Im Gegensatz zu chronischen Muskelerkrankungen ist im akuten Fall eine über mehrere Tage durchgeführte antiphlogistische Behandlung mit NSAID wirksam. Effektiver sind wässrige Kortisonpräparate, die sowohl lokal infiltriert als auch systemisch verabreicht werden können.

Die Mehrzahl der in unserer Klinik vorgestellten Fälle mit lokalen Muskelerkrankungen fällt in den Bereich chronischer Myositiden, Muskelspasmen und Reflexkontrakturen.

Sofern es sich um den *M. longissimus dorsi* handelt, muss der Sattel überprüft und die Reitweise sowie der Reiter/die Reiterin (Übergewicht) begutachtet werden. Da der Auslöser der Erkrankung in den meisten Fällen hier zu suchen ist, wird jede Therapie zum Scheitern verurteilt sein, wenn die Ursachen nicht abgestellt werden können oder zumindest Verbesserungen herbeigeführt werden.

Wie im oberen Halsbereich kann eine lokale Infiltration der Muskulatur erfolgen (siehe oben). Abgesehen vom Bereich des Genicks können neben den Kortisonpräparaten auch Lokalanästhetika eingesetzt werden. Im oberen Halsbereich kann der Einsatz von Lokalanästhetika in ungünstigen Fällen zu temporärer Ataxie oder Niederstürzen führen und sollte daher hier vermieden werden.

Mesotherapie (siehe oben) eignet sich vor allem bei Reflexkontrakturen, um neurogene Teufelskreise zu durchbrechen, ist aber auch bei chronischen Myositiden hilfreich.

Eine systemische Behandlung mit NSAID ist weitgehend wirkungslos. In der Literatur wird der Einsatz von Methocarbamol und Dantrolene beschrieben (Denoix & Dyson 2003; Haussler 2007). Die Präparate müssen längerfristig eingesetzt werden und bringen nach unserer Erfahrung, wie auch in der Literatur bestätigt (Haussler 2007), bei den meisten Pferden nicht den gewünschten Erfolg. Kontrollierte Studien über die Effektivität fehlen und die Wirkstoffe sind in Deutschland nicht für Pferde zugelassen.

Pferde mit lokalen Muskelerkrankungen sollten weiter bewegt werden (z.B. Longenarbeit oder als Begleitpferd), nach Möglichkeit auch freie Bewegung bzw. Koppelgang haben und ca. 2 Wochen nicht geritten werden. Vor allem in der kalten Jahreszeit ist lokale Wärmeapplikation besonders vor dem Reiten hilfreich.

Der Einsatz von Vitamin-E- und Selenpräparaten wird vielfach angepriesen, ein kontrollierter Wirksamkeitsnachweis für lokale Muskelerkrankungen ist mir nicht bekannt.

### **Genickbeule**

In der Regel wird versucht durch Punktion und anschließende Injektion von Depotkortisonen eine Genickbeule auszutrocknen. Dies gelingt aber nur in den wenigsten Fällen dauerhaft, besonders bei schon länger bestehenden Veränderungen und wenn Fibrin oder andere Ablagerungen vorhanden sind.

Auch nicht immer erfolgreich, aber eine bessere Prognose hat die eingehende Spülung und Ausräumung des Schleimbeutels mit arthroskopischem Instrumentarium. In der Nachbehandlung wird gegebenenfalls nicht kristallines Kortison instilliert.

Das offene operative Ausräumen einer Genickbeule hat sich aufgrund einer sehr hohen Komplikationsrate nicht bewährt. In vielen Fällen kommt es zur Nahtdehiszenz mit nachfolgender Infektion und persistierender Fistel.

### **Arthritis/Arthrose der Facettengelenke der Halswirbelsäule**

Sofern diagnostisch mit ausreichender Sicherheit eine Erkrankung der Facettengelenke als relevantes Problem nachgewiesen werden kann, eignen sich gezielte Injektionen hervorragend eine erhebliche Besserung der Symptome zu bewirken. Die Injektion erfolgt unter Ultraschallkontrolle idealerweise direkt in das Gelenk (Denoix & Dyson 2003). Wenn keine deutliche Gelenkfüllung vorliegt, ist eine intrasynoviale Applikation oft nicht möglich. Nach unserer Erfahrung hat eine direkte periartikuläre Infiltration den gleichen Effekt. Zum Einsatz kommen Depotkortisone. Sofern eine eindeutige laterale Zuordnung nicht möglich ist, erfolgt die Behandlung beidseitig am rechten und linken Gelenk.

Bezüglich Mobilisierungsmaßnahmen sollte man gerade bei arthrotischen Veränderungen an der Halswirbelsäule sehr vorsichtig sein. In diesen Fällen ist die Gelenkkapsel oft verhärtet. Zu starke Manipulationen können die Kapsel zerren und den arthrotischen Prozess aktivieren.

Nach der Injektionsbehandlung sollten die Pferde ca. 2 Wochen freie Bewegung haben können, unausgebundenes Longieren ist möglich.

### **Kissing spines**

Die „klassische“ und am häufigsten durchgeführte Rückenbehandlung erfolgt wegen „Kissing spines“.

Die einfachste in der Literatur vorgeschlagene Methode ist abwarten bis sich eine Ruhephase einstellt oder Hilfgelenke ausbilden (Henson *et al.* 2009). Dies kann viele Monate dauern oder findet niemals statt. Solch eine „Therapie“ wird vom Patientenbesitzer in der Regel nicht gewünscht.

Eine schnelle Besserung bringen paravertebrale Infiltrationen (Denoix & Klide 2003; Henson *et al.* 2009). Diese erfolgen entweder nur an den betroffenen Dornfortsätzen oder über den Bereich von 3–4 Dornfortsätzen kranial und kaudal des betroffenen Bereichs. Da der Schmerz zu einer ausstrahlenden Schmerzhaftigkeit über mehrere Segmente in der Muskulatur führt, ist eine Behandlung über den direkt betroffenen Bereich hinaus meist effektiver. Zum Einsatz kommen Kortisonpräparate mit unterschiedlicher Langzeitwirkung, wobei diese auch in Kombination miteinander eingesetzt werden. Zusätzlich können Lokalanästhetika zur Muskelrelaxation und Durchbrechung des Schmerzreflexes beigemischt werden. Im Ausland wird das in Deutschland nicht zugelassene Präparat Sarapin® (Pitcher Plant, Sarraceniaceae), das eine länger anhaltende Unterdrückung der Schmerzübertragung bewirkt (Henson 2009), alleine oder in Kombination mit Kortison und Lokalanästhetikum eingesetzt (Bathe 2003).

Nach paravertebralen Injektionen sollten die Pferde 2 Wochen freie Bewegung haben und vorwärts-abwärts ausgebunden longiert werden. In den darauffolgenden Wochen wird aufbauende Arbeit wie bei einer Remonte empfohlen, bevor wieder in das normale Trainingsprogramm übergegangen wird.

Bei vornehmlich ausstrahlendem Schmerz ist Mesotherapie sinnvoll (siehe oben).

Bei Schäden des Rückenbands kann mit Stoßwellentherapie gearbeitet werden. Diese eignet sich auch, um aktive Knochenreaktionen an den Dornfortsätzen zu behandeln. Die Behandlung erfolgt 3- bis 4-mal im Abstand von jeweils 2 Wochen.

In therapieresistenten Fällen oder wenn die Behandlungsintervalle zu kurz werden, besteht die Möglichkeit operativ einzelne Dornfortsätze partiell zu resezieren (Henson *et al.* 2009). Nach eigenen Erfahrungen und Angaben in der Literatur ist die Erfolgsquote hoch, sofern das Rittigkeits- oder Leistungsproblem ausschließlich von den „Kissing spines“ herrührt. Bei Petterson *et al.* (1987) konnten 72 % der Pferde nach Operation wieder im ursprünglichen Leistungsbereich eingesetzt werden gegenüber 22 % der konservativ behandelten. Neben verschiedenen Operationsverfahren in Allgemeinnarkose ist auch eine Methode in Standnarkose beschrieben (Perkins *et al.* 2005). Desbrosse *et al.* (2007) versuchen durch den Einsatz arthroskopischer Instrumente das Gewebstrauma zu minimieren. Wir verwenden eine konventionelle offene Methode, wie sie unter anderem bei Henson *et al.* (2009) beschrieben ist. Die Pferde können in der Regel nach ca. 4 Monaten wieder reitlich eingesetzt werden.

Auch im Fall der „Kissing spines“ ist es für den nachhaltigen therapeutischen Erfolg von entscheidender Bedeutung sich die Reitweise, das Sattelzeug und den Reiter anzusehen. Besonders die Art des Einsitzens ist für die Belastung des Rückens kritisch. Die meisten Reiter – auch viele Profis – nutzen das Leichttraben mehr um sich selbst zu entlasten als den Pferderücken. Der Reiter lässt sich dabei ähnlich einem Trampolin aus dem Sattel heben, wobei erheblich Druck auf den Rücken ausgeübt wird. Wenn der Reiter technisch nicht in der Lage ist korrekt und schonend leicht zu traben, ist es für den Therapieerfolg (und zur Schonung des Pferdes) sinnvoll ihm zu raten, auf das Leichttraben zu verzichten. Die Pferde werden im Schritt und Galopp soweit gelöst, bis der Reiter im Trab gut aussitzen kann. Ist dies dem Reiter nicht mehr möglich, wird das Pferd wieder im Schritt und Galopp gelöst bis er erneut aussitzen kann.

### **Arthrose der Facettengelenke der Rückenwirbelsäule**

Die gezielte Behandlung der Facettengelenke der Rückenwirbelsäule ist möglich (Denoix & Dyson 2003). Injektionen werden unter Ultraschallkontrolle durchgeführt, wobei es in der Regel nicht gelingt intraartikulär zu injizieren. Wie an der Halswirbelsäule reicht aber die gelenksnahe periartikuläre Infiltration für den therapeutischen Erfolg. Zum Einsatz kommen vor allem Kortisonpräparate mit Depotwirkung wie sie auch sonst zur Arthrosebehandlung eingesetzt werden.

Hinsichtlich der Bewegung gelten die gleichen Empfehlungen wie nach paravertebralen Injektionen.

Ein anderer Ansatz Schmerzen, die durch Arthrose bedingt sind, zu therapieren wird über die Verabreichung von Biphosphonaten wie dem Präparat Tildren erreicht (Coudry *et al.* 2007). Tildren lindert Knochenschmerzen und Schmerzen, die von Osteoarthritis ausgehen. Diese Therapie kann zusätzlich und ergänzend zu den Injektionen eingesetzt werden und hat eine Wirkungsdauer von bis zu einem halben Jahr. Nach unserer Erfahrung ist die Wirkung bei Rückenproblemen aber begrenzt.

### **Desmopathie des Ligamentum supraspinale**

Vor gut 10 Jahren gab es für Verletzungen des Nackenrückenbands im Bereich der Rückenwirbelsäule noch keine wirksamen Therapien (Denoix 1996). Mittel der Wahl ist inzwischen die Stoßwellentherapie. In der Regel sind 3–4 Behandlungen im Abstand von jeweils 2 Wochen notwendig.

Im Gegensatz zu anderen Rückenerkrankungen sollte das Pferd bei solchen Bandschäden über einen Zeitraum von 3–4 Wochen Boxenruhe oder Weidegang haben, aber nicht aktiv bewegt werden. Danach erfolgt ein mittels Ultraschall kontrolliertes angepasstes Aufbautraining.

### **Lumbosakralgelenk**

Die Behandlung erfolgt vergleichbar der von „Kissing Spines“ durch paravertebrale Injektionen. Die Injektion wird mit den gleichen Medikamenten 4 cm paramedian bis zu einer Tiefe von 10–15 cm vorgenommen.

Pferde mit Schmerzen in diesem Bereich sollten mindestens 2 Wochen lang nicht versammelt oder mit vermehrter Hankenbeugung gearbeitet werden.

### **Erkrankungen des Iliosakralgelenks**

Die Behandlung von Schmerzen in dieser Region ist nicht unproblematisch und umstritten (Jeffcott 2009).

In akuten Fällen wird zur systemischen Behandlung mit NSAID und Boxenruhe geraten. Zur Injektionstherapie des Iliosakralgelenks sind 3 Zugänge (kranial, medial und kaudal) beschrieben (Denoix & Jacquet 2008; Engeli *et al.* 2004; Cousty *et al.* 2008). Die Injektionen sind nicht ganz einfach durchzuführen und werden unter Ultraschallkontrolle durchgeführt, um die Kanüle so nah wie möglich an das Gelenk zu führen. Sofern eine entzündliche Problematik vermutet wird, werden Kortikosteroide eingesetzt (Jeffcott 2009). Wenn eine chronische Instabilität des Gelenks vorliegt, werden von manchen Autoren sklerosierende Präparate empfohlen (Denoix 1996).

Wie oben beschrieben kann auch hier Mesotherapie effektiv sein.

In den eher akuten Fällen muss Bewegung und Belastung besonders der Hinterhand reduziert werden, u.U. ist Boxenruhe bis zum Abklingen der akuten Beschwerden sinnvoll. In den chronischen Fällen gibt es keine eindeutige Empfehlung. Einerseits wird davon ausgegangen, dass ein Aufbau der Muskulatur und neuromuskuläres Training zur Stabilisierung des Iliosakralgelenks notwendig ist, andererseits besteht bei Belastung die Gefahr einer weiteren Destabilisierung.

### **Spondylosen und Bandscheibenerkrankungen**

Therapien von Spondylosen oder von Bandscheibenschäden sind beim Pferd nicht möglich (Henson 2009).

### **Literatur**

1. Bathe AP (2003): Lameness in the three day event horse. In: Ross MW, Dyson SJ (Hrsg.): *Diagnosis and Management of Lameness in Horses*, Saunders. 984-996.
2. Denoix J-M (1996): Ligament injuries of the axial skeleton in the horse: supraspinal and sacroiliac desmopathies. *Proceedings of the Dubai International Equine Symposium 1996*. 273-286.
3. Denoix J-M, Dyson SJ (2003): Thoracolumbar spine. In: Ross MW, Dyson SJ (Hrsg.): *Diagnosis and Management of Lameness in Horses*, Saunders. 509-521.
4. Denoix J-M, Jacquet S (2008): Ultrasound guided injections of the sacroiliac area in the horse. *Equine Vet. Educ.* 20:203-207.
5. Coudry V, Thibaud D, Ricco B (2007): Efficacy of tiludronate in the treatment of horses with signs of pain associated with osteoarthritic lesions of the thoracolumbar vertebral column. *Am. J. of Vet. Res.* 68:329-337.
6. Cousty M, Rossier Y, David F (2008): Ultrasound guided periarticular injections of the sacroiliac region in horses: A cadaveric study. *Equine Vet. J.* 40:160-166.
7. Engeli E, Haussler KK, Erb HN (2004): Development and validation of a periarticular injection technique of the sacroiliac joint in horses. *Equine Vet. J.* 36:324-330.

8. Jeffcott LB (2009): Sacroiliac dysfunction. In: Henson FMD (Hrsg.): Equine back pathology – diagnosis and treatment, Wiley-Blackwell. 188-197.
9. Haussler KK (2007): Review of the examination and treatment of back and pelvis disorders. Lameness and Imaging – AAEP Focus Meeting. 158- 182.
10. Henson FMD (2009): Miscellaneous osseous conditions. In: Henson FMD (Hrsg.): Equine back pathology – diagnosis and treatment, Wiley-Blackwell.157-167.
11. Henson FMD, Kidd JA (2009): Overriding dorsal processes In: Henson FMD (Hrsg.): Equine back pathology – diagnosis and treatment, Wiley-Blackwell.147-156.
12. Perkins JD, Schumacher J, Kelly G, Pollock P, Hartey M (2005): Subtotal ostectomy of dorsal spinous processes performed in nine standing horses. Veterinary Surgery. 34:625-629.
13. Pettersson H, Stromberg B, Myrin I (1987): Das thorakolumbale interspinale Syndrom (TLI) des Reitpferdes – Retrospektiver Vergleich konservativ und chirurgisch behandelter Fälle. Pferdeheilkunde. 3:313-319.

## Diagnostik der endokrinen Krankheiten

**Almuth Einspanier\*, Jutta Gottschalk**

Physiologisch-Chemisches Institut, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig

Endokrinologie bedeutet die Lehre von den Hormonen. Hormone sind intrazellulär wirksame chemische Boten, die in spezifisch differenzierten Zellen gebildet werden. Diese Botenstoffe strömen entweder via Blutbahn durch den Körper (endokrin) oder kommunizieren von Zelle zu Zelle miteinander (parakrin). Sowohl bei der endokrinen als auch der parakrinen Signalübertragung müssen die entsprechenden Zielzellen Rezeptoren besitzen, um so eine Kaskade von lebenserhaltenden Prozessen auszulösen. Diese chemischen Botenstoffe bilden Netzsysteme innerhalb des Körpers, wodurch sie kontrolliert werden und mit anderen Systemen in Interaktion stehen können. Die hormonproduzierenden Drüsen arbeiten eng zusammen, indem sie ständig über sog. Rückkopplungs-(feedback-)mechanismen miteinander kommunizieren, um im Körper eine optimal ausgewogene Stoffwechsellage zu erhalten. Das hierarchische System der Hormonkontrolle arbeitet auf 3 verschiedenen Ebenen mit Rückkopplungsmechanismen auf jeder Ebene. Das oberste Steuerungszentrum ist das Hypothalamus-Hypophysen-System. Die 2. Ebene wird gebildet durch glandotrope Hormone der großen endokrinen Organe. Die 3. Stufe des Systems sind die Zellen und Organe, an denen die Hormone wirken.

Unter Endokrinopathien versteht man Erkrankungen endokriner Drüsen, Störungen regulatorischer Vorgänge, Hormonbildungsstörungen sowie eine veränderte Ansprechbarkeit der peripheren Erfolgsorgane. Damit wird deutlich, dass Endokrinopathien auf den verschiedenen Ebenen, wie am Synthese- und Wirkungsort oder durch Beeinflussung mittels anderer Faktoren, entstehen können. Die erfolgreiche Diagnose des Endokriniums muss dies berücksichtigen.

### Analysemethoden

Erst mit dem quantitativen Nachweis von Hormonen konnten Analysesysteme und Therapie etabliert werden. Zuerst kamen Radioimmunoassays zur Anwendung. Dabei bildet das radioaktiv markierte Hormon mit einem spezifischen Antikörper einen Komplex, dessen Stabilität von der Affinität zwischen Antikörper und radioaktiv markiertem Hormon abhängig ist. Setzt man unmarkiertes Hormon (Eichlösung oder Probe) hinzu, konkurriert dieses mit dem radioaktiven Hormon um die Bindungsstellen am Antikörper, sodass das proportionale Verhältnis eine Aussage über die Konzentration des Hormons erlaubt. Es konnten zudem weitere Testsysteme etabliert werden, die auf der Enzym- oder Fluoreszenz-Immunoassaytechnik beruhen. In allen genannten Systemen werden hormonspezifische Antikörper verwendet.

Bedenkt man, dass Peptidhormone unterschiedliche Homologien auf der Proteinebene aufweisen, wird verständlich, dass nicht einfach Antikörper vom humanen auf ein z.B. canines Testsystem übertragen werden können. Das heißt, es können in einem solchen caninen Testsystem keine Antikörper verwendet werden, die durch Immunisierung mit einem humanen Antigen gewonnen wurden, da das zu bestimmende Hormon im Hundeserum keine oder eine zu geringe

---

\* einspanier@vmf.uni-leipzig.de



Kreuzreaktivität zum humanen Antikörper aufweist. Optimal wären tierartspezifische Hormon-Antikörper-Kombinationen, die aber in den überwiegenden Fällen nicht kommerziell erhältlich sind. Darüber hinaus bedarf es einer zeitaufwendigen Validierung für die entsprechende Tierart und sollte anschließend in klinischen Untersuchungen für einen Praxiseinsatz getestet werden.

Häufige Probleme in der endokrinologischen Praxis finden sich bei der Adaptation und Validierung von Messmethoden und dem Einsatz von Kontrollwerten. Bei diesen Kontrollwerten handelt es sich um repräsentative Eichpunkte, die laborspezifisch sind und bei jeder Bestimmung mitgeführt werden. Die Angabe von Normalwerten kann sehr unterschiedlich ausfallen und ist vom jeweiligen Labor, der Tierart und dem verwendeten Testsystem abhängig. Somit sollten Normwerte aus der Literatur oder von einem Labor nicht automatisch zur Diagnose einer Endokrinopathie übertragen werden. Außerdem müssen Alter, Geschlecht und Rasseunterschiede berücksichtigt werden, so gibt es z.B. Rasseunterschiede bei der Thyroxin- und Progesteronbestimmung beim Hund. Mit Blick auf die statistische Datenauswertung ist zu bedenken, dass nicht alle Daten außerhalb des Normbereichs als pathologisch zu interpretieren sind, denn ca. 5 % aller gesunden Tiere liegen in diesem Bereich. Außerordentlich wichtig ist es, im Vorfeld das zur Diagnose der Endokrinopathie benötigte Medium (Blut, Speichel, Milch, Kot), das Prozedere der Probengewinnung, die Menge und evtl. Aliquotierung des Probenmaterials sowie den ordnungsgemäßen Probenversand (wann, wie, wie lange) abzuklären.

### **Wahl der endokrinen Testsysteme**

Die meisten endokrinen Testsysteme für das Tier sind humanmedizinischer Herkunft und stellen somit per se ein Problem dar. Der Tierarzt muss bei der Interpretation der Ergebnisse die Sensitivität und Spezifität des Tests bedenken, denn dadurch kann die Aussagekraft über die Erkrankung beeinflusst werden. Bei der Wahl eines Testsystems gilt zu bedenken, dass es zu einem Hormonüberschuss durch eine autonome Sekretion eines endokrinen Gewebes oder zu einem Hormonmangel durch eine verminderte Sekretion kommen kann. Man kann zum einen die Hormonwerte bestimmen, was ggf. schon zur Diagnose führen kann. So unterscheidet man statische (eine Messung) und dynamische Testsysteme (mehrere Messungen). Die letzteren können zudem die Regelkreise testen, wobei man zwischen Stimulations- und Suppressionstestsystemen unterscheidet. Mittels Stimulationstest untersucht man die Möglichkeiten der Sekretion des endokrinen Gewebes, dabei wird der Verdacht eines Hormonmangels untersucht. Beim Suppressionstest wird die Integrität des Regelkreises mit seinem negativen Rückkopplungsmechanismus und somit ein Hormonüberschuss analysiert. Zudem gilt es bei der Wahl eines endokrinen Tests die Kosten, die Verfügbarkeit, die Indikation, die Sensitivität und Spezifität des Tests in Abhängigkeit eines klinischen Verdachts zu bedenken.

Mit Blick auf die nachfolgenden Autoren soll auf die Möglichkeiten der endokrinen Diagnostik bei Erkrankungen der Nebennieren und des Pankreas eingegangen werden.

### **Endokrine Diagnostik der Nebennieren**

Wie schon zuvor erwähnt, kann sich die Störung auf den verschiedenen Ebenen befinden. Bei der Nebenniereninsuffizienz kann einerseits Kortisol im Blut bestimmt werden, jedoch gilt zu bedenken, dass sehr unterschiedliche Kortisolwerte abhängig von Labor, Tierart, Rasse, Alter sowie Zeitpunkt

der Probenahme auftreten können. Insbesondere bei Kortisolbestimmungen müssen Blutentnahmen immer zur gleichen Zeit erfolgen. Da Blutentnahmen für das Tier auch eine Stresssituation darstellen, ist dies bei der Diagnosestellung mit zu berücksichtigen. Eine Befragung des Besitzers bezüglich Vorbehandlung ist angeraten, um keine falsche Diagnose zu erhalten. Finden sich normale Kortisolwerte, so ist ein Cushing-Syndrom (Hyperadrenokortizismus) nicht sofort auszuschließen. Neben den klinischen Symptomen und den klinisch-chemischen Veränderungen sollten weitere Tests genutzt werden. So kann der ACTH-Stimulationstest, der einfach, kostengünstig, schnell sowie eine hohe Spezifität besitzt, anhand von erhöhten post-stimulatorischen Kortisolwerten als Nachweis für einen Hyperadrenokortizismus herangezogen werden. Zudem können noch Suppressionstests durchgeführt werden, wie der LDDST und HDDST. LDDST (Low-Dose-Dexamethason-Suppressionstest) ist zur Diagnose des spontanen Hyperadrenokortizismus geeignet und weniger zur Lokalisationsdiagnostik, während der HDDST (High-Dose-Dexamethason-Suppressionstest) zur ätiologischen Diagnostik genutzt wird. Zusätzlich kann das Kortisol-Kreatinin-Verhältnis im Harn bestimmt werden, jedoch anders als beim Mensch wird kein 24-Stunden-Urin, sondern der Morgenurin gesammelt und analysiert. Eine ACTH-Bestimmung ist möglich, findet aber selten bedingt durch die labile Struktur des ACTH Anwendung, die eine absolut korrekte und aufwendige Probenentnahme und -aufbewahrung notwendig macht.

### **Endokrine Diagnostik des Pankreas**

Bei einem klinischen Verdacht auf Diabetes mellitus kann ein erhöhter Nüchtern-Blutglukosespiegel ein wichtiger Hinweis sein, jedoch gilt es entsprechende behandlungsbedingte Effekte auszuschließen. Zudem kann der Nachweis von Hyperglykämie, Glukosurie und Messung von glykosylierten Proteinen im Serum (Fruktosamin, glykosyliertes Hämoglobin) den Verdacht untermauern. Jedoch sei bemerkt, dass es sich bei der Analyse von glykosylierten Proteinen um humanmedizinische Testsysteme handelt, die erst für die jeweiligen Tierarten validiert werden müssen. Außerdem kann ein Glukosetoleranztest in der Praxis angewandt werden. Abschließend sei bemerkt, dass jedes Labor seine eigene Messmethode für die Tierarten validieren und entsprechende Normwerte erarbeiten muss, die nicht automatisch identisch sind zu anderen Diagnostiklaboren.

## Metabolisches Syndrom beim Menschen – Mechanismen

**Michael Stumvoll\***

Medizinische Klinik und Poliklinik III, Universität Leipzig

### Definition des metabolischen Syndroms

Der Begriff metabolisches Syndrom bezeichnet das überzufällig gehäufte gemeinsame Auftreten (Cluster) von stammbetonter (viszeraler) Adipositas, erhöhtem Glukose-Plasmaspiegel, Dyslipoproteinämie, bestehend aus niedrigen HDL-Cholesterin und erhöhten Triglyzeridspiegeln sowie essentieller Hypertonie (Eckel *et al.* 2005). Das metabolische Syndrom bezeichnet sowohl bereits das Risikocluster dieser Faktoren als auch das gemeinsame Vorkommen der verschiedenen Krankheitskomponenten. Das metabolische Syndrom gilt als wichtigste Vorstufe sowohl für Diabetes mellitus Typ 2 als auch für kardiovaskuläre Erkrankungen. Das Konzept für das metabolische Syndrom existiert seit mindestens 80 Jahren, als in den 20er Jahren der Schwedische Arzt Kylin ein Cluster aus Hypertonie, Hyperglykämie und Gicht beschrieb. In den 50er Jahren erkannte Jean Vague, dass eine oberkörperbetonte Adipositas (androide Adipositas) häufiger mit Diabetes, Gicht und Arteriosklerose assoziiert ist als die Adipositas des Unterkörpers (gynäkoide Adipositas). Hanefeld und Leonhardt (1981) führten 1981 den Begriff metabolisches Syndrom ein, wobei international das metabolische Syndrom auch als Syndrom X oder Insulinresistenz-Syndrom bezeichnet wird. Obwohl das Konzept des metabolischen Syndroms eine so lange Geschichte hat, wurde eine international anerkannte Definition erst im Jahr 1998 entwickelt, wobei zurzeit mehrere Definitionen für das metabolische Syndrom gültig sind (Tabelle 1).

**Tabelle 1:** Metabolisches Syndrom und Definitionen

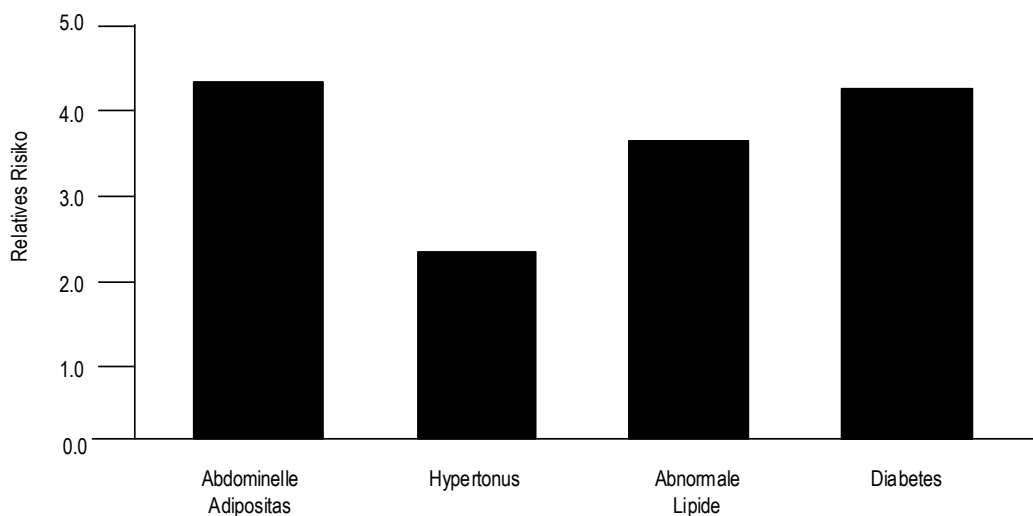
Parameter	NCEP/ATP III, 2005	IDF, 2005	WHO, 1999
<b>gefordert</b>		Taille $\geq 94$ cm (M) oder $\geq 80$ cm (F) *	Insulinresistenz in der oberen Quartile Glukose $\geq 6,1$ mmol/l2hOGTT $\geq 7,8$ mmol/l
<b>Kriterien erfüllt:</b>	$\geq 3$ von:	und $\geq 2$ von:	und $\geq 2$ von:
<b>Glukose</b>	$\geq 5,6$ mmol/l oder anti- diabetische Therapie	$\geq 5,6$ mmol/l oder Diagnose Diabetes	Glukose $\geq 6,1$ mmol/l2hOGTT $\geq 7,8$ mmol/l
<b>Adipositas</b>	Taille $\geq 102$ cm (M) oder $\geq 88$ cm (F) *	Taille $\geq 94$ cm (M) oder $\geq 80$ cm (F)	WHR $> 0,9$ (M) WHR $> 0,85$ (F) oder BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>
<b>HDL-Cholesterin</b>	$< 1,0$ mmol/l (M) $< 1,3$ mmol/l (F) oder Therapie **	$< 1,0$ mmol/l (M) $< 1,3$ mmol/l (F) oder Therapie	$< 0,9$ mmol/l (M) $< 1,0$ mmol/l (F)
<b>Triglyzeride</b>	$\geq 1,7$ mmol/l oder Therapie **	$\geq 1,7$ mmol/l oder Therapie	<b>oder <math>\geq 1,7</math> mmol/l</b>

\* Für Südostasien und China gelten: Taillenumfang  $> 90$  cm (M) und  $> 80$  cm (F). \*\* Behandlung mit Fibraten oder Niacin. 2hOGTT: Stunden Glukosekonzentration nach oraler 75 g Glukosebelastung; ATP: „adult treatment panel“; BMI: Body-Mass-Index; F: Frauen; HDL-C: high density lipoprotein cholesterol; IDF: International Diabetes Federation; M: Männer; NCEP: National Cholesterol Education Program; WHR: „waist to hip ratio“; WHO: World Health Organization.

\* Michael.Stumvoll@uniklinik-leipzig.de

## Epidemiologie

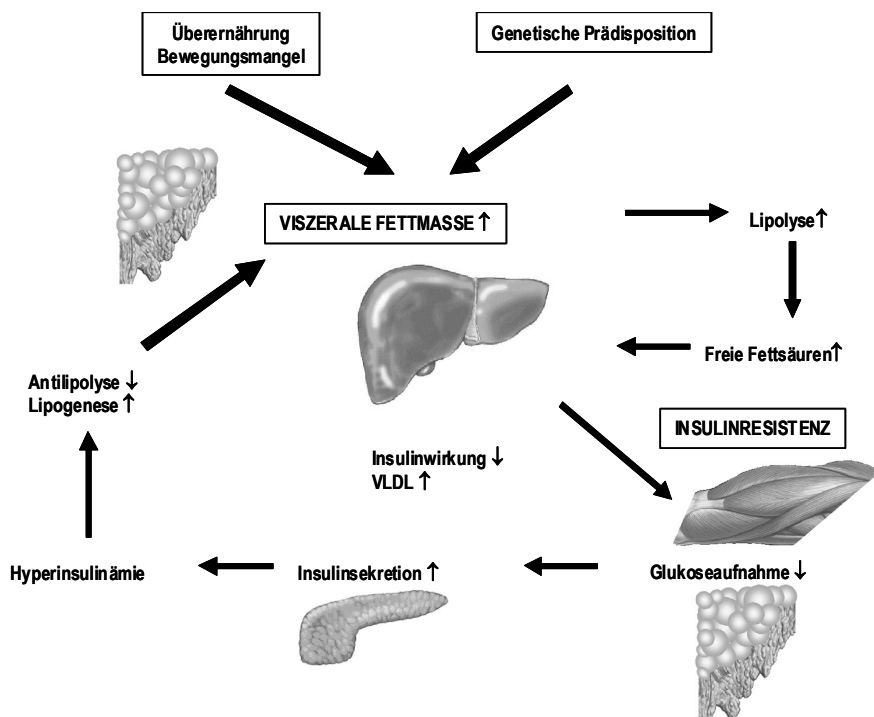
Auf der Grundlage einer repräsentativen Untersuchung des Robert-Koch-Instituts (7124 18–79-jährige Männer und Frauen) ergab sich eine Prävalenz des metabolischen Syndroms in Deutschland, definiert nach den ATP-III-Kriterien (Grundy *et al.* 2004) von 23,8 % (Frauen 21,0 %, Männer 26,6 %). Die Prospective Cardiovascular Münster Study (PROCAM) zeigte eine starke Altersabhängigkeit der Prävalenz des metabolischen Syndroms mit einer Häufigkeit von ca. 10 % im Alter zwischen 26 und 35 Jahren (Männer 13,4 %, Frauen 6,5 %) und einem Häufigkeitsgipfel im Alter von 56–65 Jahren von ca. 26,5 % (Männer 27,1 %, Frauen 25,9 %). Abb. 1 zeigt den Zusammenhang zwischen Komponenten des metabolischen Syndroms und dem Herzinfarktrisiko.



**Abb. 1:** Relatives Risiko für Herzinfarkt (Yusuf *et al.* 2004)

## Pathogenese

An der Entwicklung eines metabolischen Syndroms sind genetische Faktoren, Lebensgewohnheiten, Umwelteinflüsse und deren Wechselwirkung beteiligt. Obwohl davon ausgegangen wird, dass das metabolische Syndrom bis zu 50 % genetisch bedingt ist, sind die genauen genetischen Veränderungen bisher nicht bekannt. Hyperkalorische Ernährung und Bewegungsmangel sind beeinflussbare Risikofaktoren für die Entstehung des metabolischen Syndroms. Ein einzelner ätiologischer Faktor für das metabolische Syndrom scheint nicht zu existieren. Insulinresistenz, viszerale Adipositas, Dyslipidämie und arterielle Hypertonie sind die wesentlichen Pathomechanismen und Komponenten in der Pathogenese des metabolischen Syndroms. Die Pathomechanismen des metabolischen Syndroms sind eng verknüpft mit Faktoren, die zur Entstehung von Typ-2-Diabetes und Arteriosklerose führen (Abb. 2). Zu diesen Faktoren gehören auch ein proinflammatorischer, ein prothrombotischer Status sowie ein atherogenes Adipokinprofil. Der Begriff „Adipokin“ umfasst alle vom Fettgewebe produzierten und sezernierten Moleküle, die sowohl lokale (autokrine/parakrine) als auch systemische (endokrine) Wirkungen haben.



**Abb. 2:** Pathogenese des metabolischen Syndroms

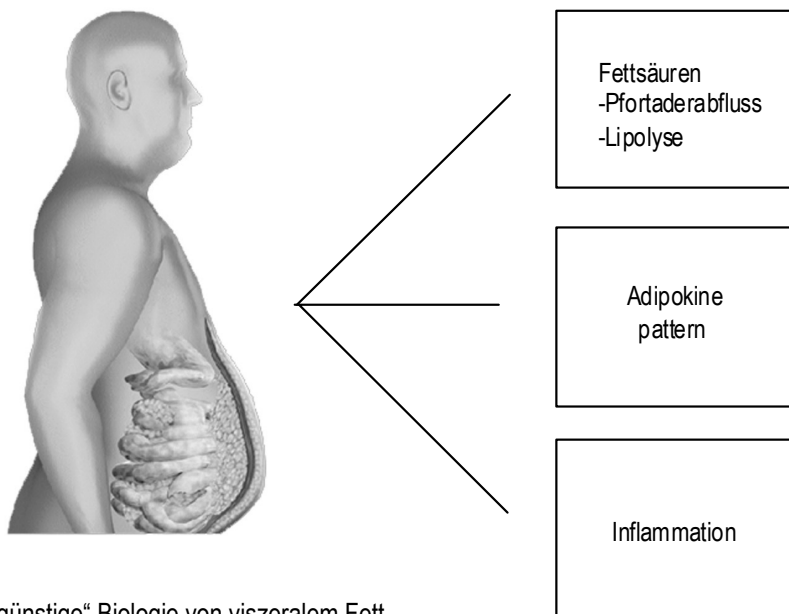
### Insulinresistenz

Insulinresistenz wird als primärer ätiologischer Faktor bei der Entstehung des metabolischen Syndroms angesehen. Insulinresistenz führt in der Skelettmuskulatur zu verminderter Glukoseaufnahme, in der Leber zu verstärkter Glukoneogenese und Hemmung der Glykogenolyse und damit zu erhöhten Plasmaglukose-Konzentrationen. Erhöhte Plasmaglukose-Spiegel – als häufigste metabolische Veränderung beim metabolischen Syndrom – verursachen *per se* eine Insulinresistenz. Insulinresistenz bewirkt im Fettgewebe eine vermehrte Lipogenese und eine verminderte Hemmung der Lipolyse durch Insulin. Dadurch werden aus dem Fettgewebe vermehrt freie Fettsäuren freigesetzt, die in der Leber zu einer erhöhten Synthese von VLDL-Partikeln führen und damit die Dyslipidämie im Rahmen des metabolischen Syndroms bedingen.

### Viszerale Adipositas

Das metabolische Syndrom ist gekennzeichnet durch eine Vermehrung der viszeralen Fettmasse. Viszerale Adipositas ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen und des Typ-2-Diabetes. Diesem Zusammenhang liegen sehr wahrscheinlich biologische Eigenschaften des viszeralen Fettgewebes zugrunde, die es grundlegend vom subkutanen Fettgewebe unterscheiden (Abb. 3). Dabei spielt die anatomische Lokalisation des viszeralen Fettgewebes eine besondere Rolle, da Metaboliten und Adipokine aus dem viszeralen

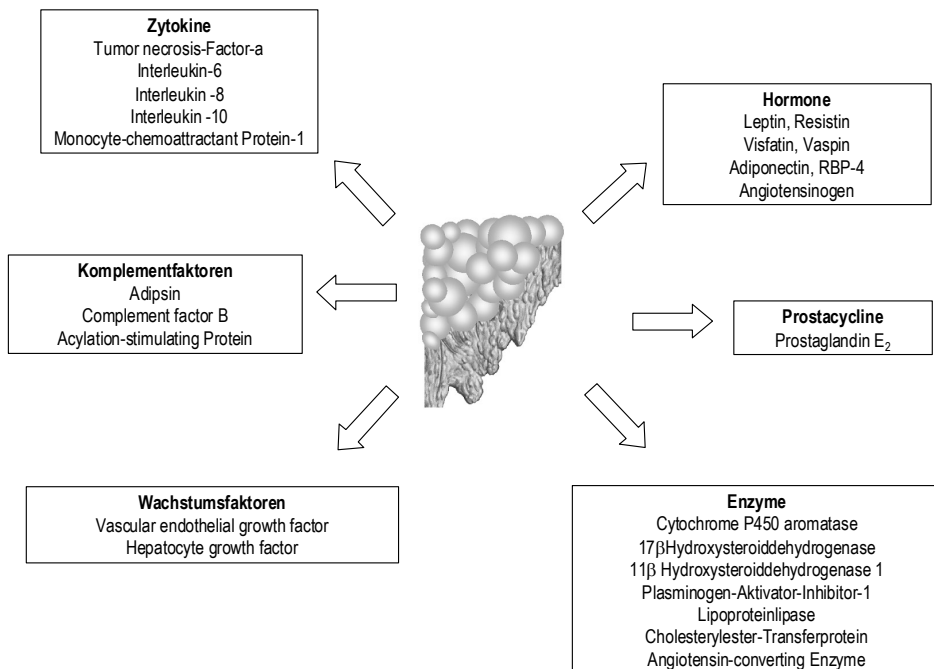
Fett in das Pfortadersystem freigesetzt werden und damit unverdünnt in der Leber wirken. Zusätzlich unterscheidet sich das viszerale vom subkutanen Fettgewebe durch eine niedrigere Insulinsensitivität, höhere Katecholaminempfindlichkeit und damit höhere Lipolyserate, die zur verstärkten Freisetzung freier Fettsäuren führt. Zu den molekularen Mechanismen, die den Zusammenhang zwischen viszeraler Adipositas und erhöhtem kardiometabolischen Risiko erklären, gehören spezifische Eigenschaften viszeraler Fettzellen, die sich in der Expression beziehungsweise Sekretion von Rezeptoren, Signalproteinen und direkt oder indirekt atherogen wirkender Adipokine von Adipozyten anderer Fettgewebslokalisationen unterscheiden (Abb. 4).



**Abb. 3:** „Ungünstige“ Biologie von viszeralem Fett

### Dyslipidämie

Je nach dem Blickpunkt der Beschreiber des metabolischen Syndroms war der Stellenwert der Dyslipidämie jeweils unterschiedlich erfasst. Die neueren Definitionen des metabolischen Syndroms fokussieren auf die Hypertriglyzeridämie und niedriges HDL-Cholesterin als die wichtigsten Lipidstoffwechselveränderungen beim metabolischen Syndrom. Niedrige HDL-Cholesterin-Spiegel sind ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor. Dabei spielen bei der Entwicklung der Dyslipidämie im Rahmen des metabolischen Syndroms die Hyperglykämie und Insulinresistenz eine kausale Rolle, da hohe Triglyzerid- und niedrige HDL-Cholesterin-Werte eng mit der Dauer und einer schlechten Einstellung des Typ-2-Diabetes assoziiert sind. Außerdem spielt wahrscheinlich die viszerale Adipositas durch einen vermehrten Fluss freier Fettsäuren zur Leber und der damit verbundenen erhöhten Produktion Apo-B-haltiger triglyzeridreicher VLDL (very low density lipoproteins) eine kausale Rolle bei der Entstehung der Dyslipidämie. Vergleichbar mit der postprandialen Glukoseerhöhung sind postprandiale Anstiege der Triglyzeridspiegel atherogen, wobei das Maximum erst nach 4–6 Stunden erreicht ist. Dabei sind Nüchterntriglyzeride und abdominale Fettmasse die wichtigsten Determinanten der postprandialen Hypertriglyzeridämie.



**Abb. 4:** Fettgewebe als endokrines Organ – „Adipozytokine“

### Arterielle Hypertonie

Der Zusammenhang zwischen Insulinresistenz, Adipositas und arterieller Hypertonie wurde in zahlreichen Studien sehr gut belegt. Es konnte dabei gezeigt werden, dass Insulinresistenz und viszerale Adipositas additive Effekte hinsichtlich der zusätzlichen Entwicklung einer arteriellen Hypertonie haben. Die Aktivität des sympathischen Nervensystems scheint beim metabolischen Syndrom das Bindeglied zwischen Insulinresistenz, vermehrter (viszeraler) Fettmasse und arterieller Hypertonie darzustellen. Hyperinsulinämie steigert die Sympathikusaktivität. Insulinresistenz erhöht die NaCl-Retention und steigert die Sensitivität gegenüber Reizen des sympathischen Nervensystems. Die Steigerung der Sympathikusaktivität führt zu einer Steigerung des Herzzeitvolumens und langfristig zu einer Vasokonstriktion. Die sympathikusvermittelte Vasokonstriktion führt über eine Abnahme der peripheren Glukoseutilisation zu Hyperglykämie und Insulinresistenz. Außerdem erhöht Adipositas das Risiko für eine obstruktive Schlafapnoe, die eine weitere Sympathikusaktivierung hervorruft. Zusätzlich spielen periphere sympathische Innervationsstörungen und Katecholamine eine wichtige pathophysiologische Rolle bei der Entwicklung von Insulinresistenz und Prädiabetes. Gerade bei Übergewichtigen spielen die aus dem Fettgewebe stammenden Zytokine, aber auch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAS) eine wichtige Rolle, da zum Beispiel das aus Adipozyten freigesetzte Angiotensinogen den systemischen Blutdruck erhöht.

### Literatur

Die Literatur ist beim Autor erhältlich.

## An explanation of the Equine Metabolic Syndrome, insulin resistance and the risk of laminitis

**Andy E. Durham\***

The Liphook Equine Hospital, Forest Mere, Liphook, Hampshire (UK)

### Introduction

Metabolic syndrome (MetSyn) in humans was first described by Reaven (1988) and has subsequently been described as the largest human healthcare issue in the western world. MetSyn is defined as a collection of risk factors that are associated with increased risk of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. Different groups have included slightly different components in MetSyn and this is still a topic of considerable debate more than 20 years after its original recognition. However, all definitions essentially condense down to the parameters listed in table 1.

**Table 1:** Components of the metabolic syndrome in humans

Insulin resistance
Obesity
Hypertension
Dyslipidaemia

It has long been recognised that certain individual horses and ponies are very ‘good-doers’ or “easy-keepers” and tend to easily put on weight but not so easily lose it. These same individuals have been recognised as especially susceptible to laminitis. Further examination of these individuals often demonstrates that they are relatively resistant to the actions of insulin. Recognising the analogy with MetSyn in humans, Johnson (2002) first proposed the term “Equine Metabolic Syndrome” (EMS) to describe a condition characterised by laminitis, obesity and insulin resistance (IR) in horses and ponies. The terms “equine peripheral Cushing’s syndrome” and “pre-laminitic metabolic syndrome” have also been used to refer to this same condition. EMS is still a new concept in veterinary medicine and it is inevitable that it will evolve and develop over years to come. Already several equine studies have proposed further defining components including hypertension, dyslipidaemia, hyperleptinaemia and inflammation creating even closer similarities with MetSyn. Essentially EMS may be defined as a collection of measurable risk factors that indicate an increased susceptibility to laminitis. EMS has recently been subject to a consensus statement formulated by a panel appointed by The American College of Veterinary Internal Medicine (Frank *et al.* 2009). Both researcher- and practitioner-interest has concentrated generally on the relationship between IR and laminitis although it is important to remember that EMS includes other risk factors in addition to IR and also that it may define increased risk of other problems such as type 2 *diabetes mellitus*, infertility and lethargy.

### The physiology and pathophysiology of insulin and insulin resistance

The problems of MetSyn and EMS are so widespread that it is difficult to conceptualise them as a true disease. It is more likely that the condition in horses and humans is a simple consequence of

---

\* Andy@TheLEH.co.uk



chronic overprovision of nutrients to highly efficient metabolic systems that have evolved for survival in harsh environments. The problem may well be exacerbated by the effects of limited physical activity. This idea is easier to understand in an evolutionary context when the effects of insulin and the effects of insulin resistance are considered.

### Normal glucose-insulin dynamics

Insulin is secreted from pancreatic  $\beta$  cells in response to increased serum glucose concentration, and also by serum concentrations of amino acids (arginine and lysine). In general terms, insulin is an anabolic hormone. It promotes the intracellular movement of circulating glucose, amino acids and fat and inhibits the breakdown of nutritional stores (glycogen, muscle protein, fat) and inhibits gluconeogenesis.

Insulin is required for glucose to enter the cytoplasm of most cells in the body (primarily muscle and fat) by causing intracellular glucose transporters (primarily GLUT4) to be translocated to the cell membrane. Certain exceptions exist though: cells in the CNS, vascular endothelium, renal tubules, erythrocytes, intestinal mucosa and actively exercising muscle do not require insulin for glucose to enter. Nevertheless, muscle in its resting state represents the largest mass of insulin-sensitive tissue in the body. Insulin also encourages triglyceride synthesis by the liver and secretion of VLDLs into the circulation whereupon insulin encourages cellular fat uptake via stimulation of endothelial lipoprotein lipase (Table 2).

**Table 2:** Comparison of the metabolic effects of insulin and insulin resistance. Insulin demonstrates primarily anabolic effects whilst catabolism dominates in insulin resistant states (“+”: stimulation/facilitation; “-”: inhibition)

Tissue	Metabolic process	Effect of insulin	Effect of insulin resistance
LIVER	gluconeogenesis	-	+
	glycogen synthesis	+	-
	glycogenolysis	-	+
	VLDL synthesis & secretion	+	+
MUSCLE & FAT	glucose uptake ( <i>GLUT4</i> )	+	-
	triglyceride uptake ( <i>lipoprotein lipase</i> )	+	-
	triglyceride release ( <i>hormone sensitive lipase</i> )	-	+

### Insulin resistance

It has been suggested that donkey and pony breeds are inherently more resistant to insulin than horse breeds. Resistance to insulin may well have evolutionary advantages for survival in harsh conditions where access to food is variable and inconsistent. Insulin resistance facilitates the breakdown of glucose and fat stores along with stimulating hepatic gluconeogenesis, and these substrates are then preserved for vital (non-insulin sensitive) tissues such as CNS, vasculature and renal tubules (Table 2).

Insulin resistance evokes a compensatory increased secretion of insulin from pancreatic  $\beta$  cells. Insulin has its effect at a cellular level via several different signalling pathways (mainly PI3 kinase and MAP kinase pathways). It is apparent that insulin resistance has a selective effect on these signalling pathways and not all pathways are inhibited. The increased insulin levels that are usually found in response to IR may then lead to an exaggerated response in the un-inhibited pathways. For example, the PI3 kinase pathway tends to be impaired whereas the MAP kinase pathway tends to be uninhibited and are “overdriven” by the increased insulin levels. One apparent paradox in IR is that hepatic VLDL synthesis and secretion (normally promoted by insulin), is actually maintained and even increased in subjects with insulin resistance owing to lack of inhibition of the MAP kinase insulin signalling pathway that promotes hepatic triglyceride synthesis. Additionally insulin normally promotes synthesis of nitric oxide (vasodilator) via the PI3 kinase pathway and synthesis of endothelin-1 (vasoconstrictor) via the MAP kinase pathway. Thus, in insulin resistant subjects nitric oxide synthesis is inhibited but endothelin-1 synthesis is not, leading to vasoconstriction.

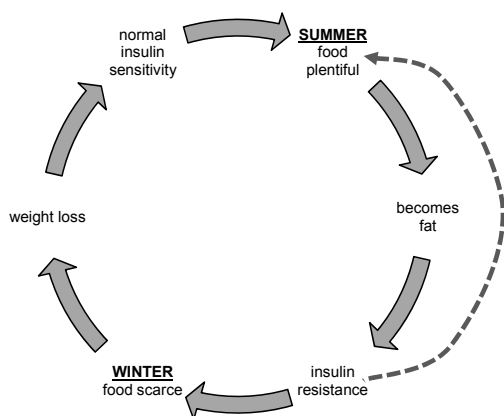
Apart from the theory of genetically determined IR in “thrifty” types as described above, an alternative explanation of IR is simply that domesticated donkeys and ponies are more insulin resistant because they are generally fatter and less physically fit – 2 further important causes of IR.

Obesity is strongly associated with IR. The precise link between obesity and insulin resistance is not fully clear although it seems likely that several factors may contribute including lipid accumulation within myocytes and products secreted from adipose tissue. Importantly, adipose tissue is now known to be far more than a simple lipid store. Adipocytes and associated inflammatory cells appear to be highly endocrinologically active secreting numerous “adipokines” (table 3) some of which may lead to IR.

**Table 3:** Examples of secretory products from adipocytes and associated inflammatory cells

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• adiponectin</li> <li>• leptin</li> <li>• resistin</li> <li>• cortisol</li> <li>• visfatin</li> <li>• apelin</li> <li>• retinol binding protein</li> <li>• angiotensinogen</li> <li>• tumour necrosis factor <math>\alpha</math></li> <li>• macrophage chemoattractant protein 1</li> <li>• interleukin 6</li> </ul> |
|--|

Again, the link between obesity and insulin resistance is logical in evolutionary survival terms. A natural cycle may exist whereby ponies put on weight during the summer and autumn when food is plentiful so that they develop obesity-related insulin resistance with perfect timing as they enter times of food scarcity in the winter. Inevitable weight loss over the winter restores insulin sensitivity for the spring and summer to complete the cycle (Figure 1). However, under modern management systems, ‘times of plenty’ are ever-present rather than occurring in cycles with ‘times of scarcity’. Consequently chronic progressive obesity and chronic IR ensue.



**Figure 1:** The natural cycle of increasing and decreasing insulin resistance associated with changing bodily condition. Dashed line represents effect of chronic overprovision of nutrients and progressive escalation of obesity and insulin resistance in some modern management systems

### Insulin resistance and laminitis

The apparent association between IR and laminitis was first postulated more than 20 years ago. More recently Treiber *et al.* (2006) demonstrated a significant retrospective and prospective association between laminitis and IR and hyperinsulinemia. Furthermore Asplin *et al.* (2007) experimentally induced laminitis by infusing supraphysiological amounts of insulin over 2 to 3 days in normal ponies. Exactly how IR and/or hyperinsulinaemia may lead to laminitis is not yet known. Studies conducted in non-equine species do suggest several plausible mechanisms however (table 4). Given the important vascular regulatory effects of insulin (and glucose) it seems likely that altered digital blood flow plays at least some part in this process although further mechanisms may also be important.

**Table 4:** Putative pathophysiologic mechanisms by which insulin resistance and/or hyperinsulinaemia might cause laminitis

- endothelial dysfunction
- digital vasoconstriction
- laminar epithelial glucose deprivation
- impaired epidermal cell function or mitosis
- matrix metalloproteinase activation

### References

1. Asplin KE, Sillence MN, Pollitt CC, McGowan CM (2007): Induction of laminitis by prolonged hyperinsulinaemia in clinically normal ponies. *Vet J* 174:530-535.
2. Frank N, Geor RJ, Bailey SR, Durham AE, Johnson PJ (2009): ACVIM Consensus Statement: Equine Metabolic Syndrome. *J Vet Int Med* (in press).
3. Johnson PJ (2002): The equine metabolic syndrome. Peripheral Cushing's syndrome. *Vet Clin North Am Equine Pract* 18:271-293.
4. Reaven GM (1988): Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-1607.

## Referenzbereiche für Insulin, Insulinwachstumsfaktor-1 und Adrenocorticotropes Hormon bei Ponys

Karoline Ahlers\*, Gerald F. Schusser

Medizinische Tierklinik, Universität Leipzig

### Bedeutung für die tierärztliche Praxis

Das Equine Metabolische Syndrom (EMS) und das Equine Cushing Syndrom (ECS) stellen den behandelnden Tierarzt noch immer vor Probleme bezüglich Diagnostik und Therapie. Grund hierfür ist das Fehlen einheitlicher endokrinologischer Parameter, die eine Einschätzung des Krankheitszustands ermöglichen. Für Ponys fehlt es gänzlich an validen Referenzbereichen für die, an den Krankheitskomplexen beteiligten Hormonen.

Die Hormone Insulin, Insulinwachstumsfaktor-1 (IGF-1) und Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) spielen eine entscheidende Rolle in der Entstehung von EMS und ECS. Beide Krankheitskomplexe mit ihren Folgeerscheinungen, wie der oft schwerwiegenden Hufrehe, werden mit einer Entgleisung des endokrinen und metabolischen Stoffwechsels in Verbindung gebracht. Die soziokulturellen Veränderungen in der Pferdehaltung mit einem dauerhaften Überangebot an Nahrung und dem Fehlen des Arbeitseinsatzes führen dazu, dass diese Krankheiten heute vermehrt auftreten.

Die Bestimmung der Basalwerte von Insulin stellt ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel zur Bestimmung einer Insulinresistenz dar. Darüber hinaus dient Insulin als prognostischer Parameter bei der Beurteilung von ECS-Patienten (McGowan *et al.* 2004). IGF-1 spielt aufgrund seiner insulinähnlichen Wirkung eine wichtige Rolle im Glukosemetabolismus und in der Entstehung der Insulinresistenz. In der Humanmedizin wird erforscht, ob und wie Insulinwachstumsfaktor-1 in der Therapie der Insulinresistenz eingesetzt werden kann. Die Bestimmung der basalen Konzentration von ACTH gilt heute als Mittel der Wahl zur ECS-Diagnostik und wird zur Abgrenzung vom EMS verwendet (Divers 2008).

Die Unterschiede von Ponys gegenüber Warmblutrassen bezüglich des metabolischen Stoffwechsels sind bekannt. Ponyrassen weisen eine Insulin-Insensitivität auf (Jeffcot & Field 1986). Sie erkranken häufiger an ECS (Dybdal 1997), neigen zur Entwicklung von Fettleibigkeit (Freestone *et al.* 1992) und sind prädisponiert an Hufrehe zu erkranken (Alford *et al.* 2001).

### Studienaufbau

In dieser Studie wurden die Werte der Hormone Insulin, IGF-1 und ACTH im Blut von 130 klinisch gesunden erwachsenen Ponys, davon 2 Hengste, 47 Wallache und 81 Stuten, bestimmt. Es wurden Tiere aus großen Betrieben gewählt, um möglichst viele Probanden aus einheitlicher Haltung zu gewinnen. Der Median des Alters der Tiere betrug 12 Jahre. Vor der Blutentnahme wurden die Tiere klinisch untersucht. Ponys mit dem Befund einer akuten oder chronischen Hufrehe, Ponys deren äußeres Erscheinungsbild auf das Vorliegen eines ECS hinwies, fettleibige Tiere sowie tragende Stuten wurden nicht in die Studie miteinbezogen.

---

\* karoa@gmx.net

Die Probenentnahme fand in den Monaten November 2007 bis Februar 2008 und in allen Fällen nachmittags zwischen 14.00 und 17.00 Uhr statt. In den Stunden vor der Blutentnahme haben sich die Ponys in der ihnen vertrauten Umgebung bewegt und hatten Zugang zu Raufutter und Wasser. Die letzte Fütterung mit Kraftfutter erfolgte in allen Fällen 12 Stunden zuvor.

Umgehend nach der Entnahme wurden die Blutproben bei 4 °C gekühlt gelagert. Innerhalb der nächsten 2 Stunden wurde das Plasma bzw. das Serum durch Zentrifugation gewonnen und umgehend bei -20 °C eingefroren.

Zur Quantifizierung der Werte wurde ein immunometrischer Chemilumineszenz-Assay der Reihe IMMULITE 2000 der Firma Siemens aus der Humanmedizin benutzt. Jede Serum- und Plasmaprobe wurde an 3 aufeinanderfolgenden Tagen untersucht. An Tag 1 wurde die Genauigkeit der Intra-Assay-Untersuchung bestimmt. Hierfür wurde eine 3-fach-Untersuchung jeder Probandenprobe innerhalb eines Assays durchgeführt. An Tag 2 und Tag 3 wurden die Proben jeweils 1-mal untersucht (Inter-Assay).

## Ergebnisse

Anhand der Ergebnisse von Tag 1 wurden Referenzbereiche für jedes Hormon ermittelt. Damit liegen erstmals Ergebnisse für Ponys vor, welche auf einer ausreichend großen Fallzahl basieren (Tabelle 1).

**Tabelle 1:** 0,95-Referenzintervall für Insulin, IGF-1 und ACTH an Tag 1 der Untersuchungen

	Insulin n = 116 µU/ml	IGF-1 n = 116 ng/ml	ACTH n = 120 pg/ml
Median	3,7	208,3	12,5
Minimum	2,0	41,0	5,0
Maximum	41,2	516,3	30,0
Perzentil 25	2,0	151,6	9,9
Perzentil 75	8,7	245,8	15,6
untere Grenze und	2,0	48,3	6,5
obere Grenze des 0,95- Referenzintervalls	23,4	382,6	23,3

Mit der Untersuchung der Hormonwerte im Verlauf von 3 Tagen wurde auch die Haltbarkeit der Proben überprüft. Lediglich für ACTH konnte eine signifikante Reduzierung der Werte um 5,4 % (Median) zwischen Tag 1 und Tag 3 festgestellt werden (Tabelle 2).

**Tabelle 2:** Medianwerte von Insulin, IGF-1 und ACTH im Verlauf der 3 Untersuchungstage

	Tag 1	Tag 2	Tag 3
Insulin (µU/ml)	3,7	3,3	3,8
IGF-1 (ng/ml)	208,3	215,0	214,0
ACTH (pg/ml)	12,5	11,2	11,3

**Schlussfolgerung:** Die validierten Referenzbereiche von Insulin, IGF-1 und ACTH von erwachsenen Ponys sind in den 0,95-Referenzintervallen der Tabelle 1 zu sehen. Die Präzisionen der Testbestecke der Reihe IMMULITE 2000 zum Nachweis von Insulin, IGF-1 und ACTH liegen für die Intra-Assays bei 3,9 % für Insulin, 2,6 % für IGF-1 und bei 5,2 % für ACTH. Für die Inter-Assays liegen die Präzisionen bei 4,7 % für Insulin, 2,9 % für IGF-1 und 5,4 % für ACTH.

Damit liegen die Variationskoeffizienten unter 5 % mit Ausnahme von ACTH im Vergleich zwischen dem 1. und 3. Untersuchungstag und stimmen mit den labormedizinischen Anforderungen überein. Testbestecke und Referenzbereiche können in der Praxis angewendet werden.

## Literatur

1. Alford P, Geller S, Richardson B *et al.* (2001): A multicenter, matched case-control study of risk factors for equine laminitis. *Prev Vet Med.* 49:209-222
2. Divers TJ (2008): Endocrine testing in horses: metabolic syndrome and cushing's disease. *J Equine Vet Sci.* 28: 315-316
3. Dybdal NO (1997): Pituitary pars intermedia dysfunction (equine cushing's-like disease). Aus: *Current therapy in Equine medicine.* 4. Ausgabe; Herausgeber R. Johnson, Philadelphia, W.B. Saunders: 499-501.
4. Freestone BP, Beadle R, Shoemaker K *et al.* (1992): Improved insulin sensitivity in hyperinsulinaemic ponies through physical conditioning and controlled feed intake. *Equine Vet J.* 24: 187-190.
5. Jeffcot LB, Field JR (1986): Glucose tolerance and insulin sensitivity in ponies and standardbred horses. *Equine Vet J.* 18: 97-101.
6. McGowan CM, Forst R, Pfeiffer DU, Geiger R (2004): Serum insulin concentrations in horses with equine cushing's syndrome: response to a cortisolinhibitor and prognostic value. *Equine Vet J.* 36:295-298.

## Diagnosis of the Equine Metabolic Syndrome

**Andy E. Durham\***

The Liphook Equine Hospital, Forest Mere, Liphook, Hampshire, GU30 7JG (UK)

Metabolic syndrome in humans has been precisely defined (albeit with slightly differing definitions being used by different groups) by measuring some or all of the subcomponents which collectively define the condition: obesity, insulin resistance (IR), dyslipidaemia and hypertension. For example, the International Diabetes Federation definition is illustrated in table 1.

- Central obesity (waist circumference >94cm (men) or 80 cm (women))
- Plus any two of the following:
- Triglyceride >1.7 mmol/L
- HDL cholesterol <1.3 mmol/L (men) or <1.29 mmol/L (women)
- Systolic blood pressure >130 mmHg or diastolic blood pressure >85 mmHg
- Fasting plasma glucose >5.6 mmol/L

**Table 1:** International Diabetes Federation definition of metabolic syndrome in European men and women ([www.idf.org](http://www.idf.org))

Thus far the only published working definition of Equine Metabolic Syndrome (EMS) has come from investigation of a herd of in-bred Welsh and Dartmoor ponies in Virginia (Treiber *et al.* 2006) (table 2). However, as a strong genetic influence on occurrence of the disease was evident then it is unlikely that this precise definition will apply exactly to other populations of horses.

- Reverse inverse square of insulin (RISQI\*) <0.32 (mU/L)<sup>-0.5</sup>
- Modified insulin response to glucose (MIRG\*) >5.6 mU<sup>2</sup><sub>Ins</sub>/10.L.mg<sub>Glu</sub>
- Triglyceride > 0.64 mmol/L
- Body condition score > 6/9

**Table 2:** Definition of EMS proposed by Treiber *et al.* (2006). When 3 of the 4 listed criteria were present a 10 fold increased risk of laminitis was predicted (\*see later for method of calculation)

Currently there is no universally acceptable working definition of EMS although it might be generally defined as a group of risk factors that, when present, indicate an increased risk of laminitis in the individual. The only readily measurable components of EMS (and therefore an increased susceptibility to laminitis) comprise obesity, IR and dyslipidaemia although addition of other factors including blood pressure and serum concentrations of adipokines such as leptin may be considered if testing becomes more widely available. IR is a key feature of EMS but it is important to remember that other factors also make up the definition.

---

\* [andy@theleh.co.uk](mailto:andy@theleh.co.uk)

## 1. Estimates of obesity

The working definition of EMS proposed by Treiber *et al.* (2006) (above) included a general body condition scoring system that was published by Henneke *et al.* (1983) following a study of Quarterhorse mares. Two problems exist with this: firstly the scoring system might not be applied validly to other breeds; and secondly, it is recognised that measures of regional (rather than generalised) obesity might better reflect laminitis-susceptibility. Fat deposited in the neck (“crest”) has received most attention in the context of regional obesity and laminitis due to the widely recognised phenotype of laminitis-prone individuals.

Carter *et al.* (2009) found an objective measure of “crestiness”, the ratio of mid-neck circumference to height at the withers, to predict laminitis when ratios were >0.71. Also a subjective measure of crestiness, the “Cresty Neck Score” was also proposed (table 3) which found that scores >3/5 were associated with IR and risk of laminitis.

**Table 3:** “Cresty Neck Score” (adapted from Carter *et al.* (2009))

Score 0	No visible or palpable tissue dorsal to ligamentum nuchae
Score 1	No visible crest but slight filling palpable
Score 2	Noticeable visible crest. Fat evenly distributed from poll to withers. Crest easily cupped in one hand and bent from side to side
Score 3	Crest enlarged and thickened. More fat deposited in mid-crest than near poll or withers leading to a mounded appearance. Crest fills cupped hand and is losing side to side flexibility
Score 4	Crest grossly enlarged and thickened. Cannot be cupped in one hand or moved from side to side. May have wrinkles/creases across dorsum.
Score 5	Crest so large that it droops to one side

## 2. Estimates of IR

Practical measurement of IR is compromised for 2 main reasons. Firstly the ‘gold standard’ methods for investigating insulin-glucose dynamics are the clamp techniques (hyperinsulinaemic-euglycaemic and hyperglycaemic) and minimal model analysis of the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. Neither is practical for routine clinical use. Secondly many other influences on IR exist in clinical cases related to pain, stress, illness, age, diet, exercise and other endocrinopathies (e.g. Cushing’s disease).

Nevertheless several measures can be used to **estimate** IR (or insulin sensitivity) in practice and also the expected compensatory pancreatic secretory response when IR occurs.

### a. Estimates based on single blood samples

In practice, single blood samples are clearly highly attractive in a practical context and several tests have been shown to correlate reasonably well with “gold standard” methodology. Such single tests are referred to as surrogates or proxies and can be used to estimate IR, insulin sensitivity (the converse of IR) or pancreatic  $\beta$  cell secretory activity.

#### i. Resting hyperinsulinaemia

High serum insulin in a single blood sample is strongly suggestive of IR as long as potential confounding factors such as pain, stress and recent feeding are controlled. Standardisation of sampling is desirable to minimise the effects of these factors although protocols and reference ranges are still poorly defined. Grazing certainly has a marked hyperinsulinaemic effects and even hay can



do the same. On the other hand the stress of fasting could have a hyperinsulinaemic effect in some individuals. Nevertheless it is preferable to standardise the sampling protocol by fasting for 6 hours before sampling. In occasional cases where the fasting procedure causes obvious distress then poor quality hay (perhaps soaked to reduce soluble carbohydrates) can be offered. IR is likely when fasted serum insulin is  $>20\text{mU/L}$  (or  $>30\text{ mU/L}$  on hay) using data derived at The Liphook Equine Hospital Laboratory (*NB lower values do not rule out IR – see below*). Evidence suggests that different methodology and analysers in different laboratories may produce significantly different results so it is vital that laboratories accurately determine their own acceptable reference ranges.

### **ii. Resting hyperglycaemia**

Although a key component of human metabolic syndrome, hyperglycaemia is uncommonly encountered in insulin resistant equids due to the effects of sustained compensatory hyperinsulinaemia.

### **iii. Other formulaeic proxies or “insulin sensitivity indices”**

Some calculated proxies may overcome some of the possible problems and sources of confusion when using simply serum insulin or plasma glucose alone and have generally been shown to correlate more closely with gold standard methodology than the raw insulin and glucose data alone. However, such proxies are mathematically derived from the “raw” insulin and glucose data so often may not give any more information than is self evident from consideration of the insulin and glucose values. Numerous formulaeic estimates have been proposed initially from human studies and more recently in equine studies. Proxies are generally calculated from a single blood sample taken from a starved individual. These are attractive in terms of ease of use and reasonable reliability but very few studies have looked at these in horses thus far. Resting insulin and resting glucose could be regarded as the simplest proxies for IR as discussed above but more refinement is achieved in the examples in the table 4.

## **b. Dynamic testing for IR**

Although high resting insulin (and abnormal calculated proxies) strongly suggests IR, unfortunately a normal resting insulin (and normal calculated proxies) does not rule out the presence of IR for 2 main reasons. Firstly, in some cases of longstanding IR then the pancreas may begin to fail to sustain increased secretion and subsequently serum insulin levels may decrease (=type 2 *diabetes mellitus*). These cases should be obvious when cross checking plasma glucose (glucose will be high). Secondly, and probably more commonly, not all cases of IR will demonstrate high insulin levels in a fasted state. Many cases require a stimulation test which may demonstrate excessive endogenous insulin response to a glucose challenge (oral or iv) and/or failure to restore normoglycaemia following glucose challenge (=glucose intolerance).

Although simple dynamic tests such as the oral or iv glucose tolerance test are worthy of further investigation, they have not been fully validated as tests for IR in horses. Currently the preferred dynamic test for IR in horses is the combined insulin-glucose tolerance test (CGIT) which monitors the glycaemic response to a combination of exogenous glucose and insulin. The protocol for the CGIT is outlined in table 5.

**Table 4:** Various “proxies”, their acronyms and formulae for their calculation

Proxy for	Test name	Acronym	Formula
IR	fasting insulin	-	-
	homeostasis model assessment for IR	HOMA-IR	$\frac{[\text{fasting ins} \times \text{fasting gluc}]}{\div 22.5}$
	quantitative insulin sensitivity check index	QUICKI	$1 \div [\log \text{fasting ins} + \log \text{fasting gluc}]$
	fasting glucose to insulin ratio	FGIR	$\text{fasting gluc} \div \text{fasting ins}$
Insulin sensitivity	reciprocal inverse square of insulin	RISQI	$1 \div \text{insulin}^{-0.5}$
	homeostasis model assessment of percentage $\beta$ cell function	HOMA-B %	$\frac{[20 \times \text{fasting ins}]}{\div [\text{fasting gluc} - 3.5]}$
	modified insulin to glucose ratio	MIRG	$\frac{[800 - 0.3 \times (\text{ins} - 50)^2]}{\div [\text{gluc} - 30]}$
Pancreatic $\beta$ -cell function	fasting insulin to glucose ratio (insulinogenic index)	I:G ratio	$\text{fasting ins} \div \text{fasting gluc}$

**Table 5:** Protocol for the Combined Glucose Insulin Tolerance Test

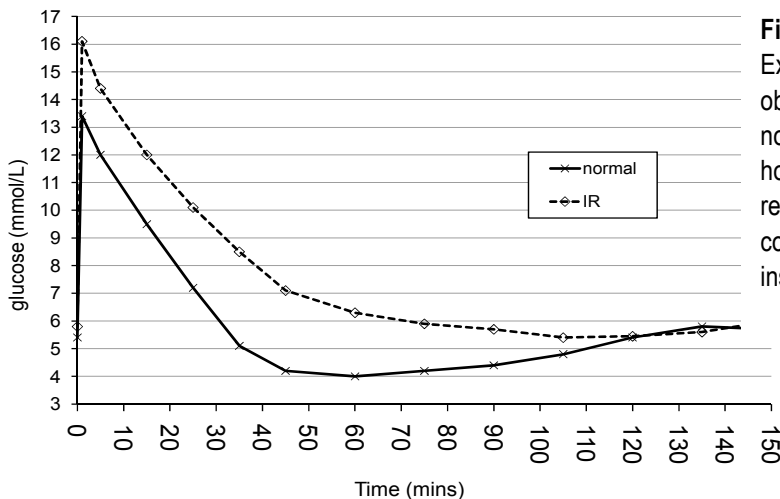
- overnight fast
- plain and oxalate fluoride tube collected for basal glucose and insulin
- 150 mg/kg 40-50 % glucose solution iv (150ml 50 % per 500kg) followed by 0.1 iu/kg soluble insulin (0.5 ml 100iu/mL per 500kg) iv.
- collect further blood samples for plasma glucose at 1min, 5min, 15min, then q 10 mins up to 45 mins, then q 15 mins up to 2½ h
- also test the 45 min sample for serum insulin

The peak serum glucose occurs at around 1 to 5 mins and reaches 2 to 2½ x baseline. The serum glucose normally remains greater than baseline for between 30 and 45 minutes, followed by a negative phase for a further 1 to 2 hours where the serum glucose is below the original baseline. Insulin resistant horses are expected to have a higher peak and a longer positive (>45 mins) and shorter negative phase (and perhaps no negative phase at all) (Figure 1). A 45 minute insulin concentration > 100 mIU/L also implies IR.

### 3. Estimates of dyslipidaemia

There is currently insufficient evidence to include estimates of dyslipidaemia in a definition of EMS although further studies may change or clarify this position. The original definition of EMS proposed by Treiber *et al.* (2006) included serum triglyceride >0.64 mmol/L as one of the defining criteria

although as previously mentioned these criteria may well not apply to other populations. This has been confirmed by some but not all subsequent studies. Furthermore Frank *et al.* (2006) found plasma levels of non-esterified fatty acids, VLDL and HDL-cholesterol to be higher in obese, insulin resistant horses although the relationship with laminitis was not examined.



**Figure 1:**

Examples of curves obtained from a normal horse and a horse with insulin resistance using the combined glucose insulin tolerance test

#### 4. Blood pressure

Blood pressure measurement is not a popular technique in equine practice although can be achieved with cheap and readily available cuffed manometers. Hypertension was found to be present in laminitis-prone ponies during the summer in one study when compared with non-laminitic controls (Bailey *et al.* 2008).

#### 5. Other tests

A few other parameters such as increased serum uric acid (Bailey *et al.* 2008) and leptin (Carter *et al.* 2009) have been shown to be related to laminitis susceptibility but are limited in their availability and perhaps require further investigation.

#### References

1. Bailey SR, Habershon-Butcher JL, Ransom KJ, Elliot J, Menzies-Gow N (2008): Hypertension and IR in a mixed-breed population of ponies predisposed to laminitis. *Am J Vet Res* 69:122-129.
2. Carter RA, Treiber KH, Geor RJ, Douglass L, Harris PA (2009): Prediction of incipient pasture-associated laminitis from hyperinsulinaemia, hyperleptinaemia and generalised and localised obesity in a cohort of ponies. *Equine Vet J* 41:171-178.
3. Frank N, Elliott SB, Brandt LE, Keisler DH (2006): Physical characteristics, blood hormone concentrations, and plasma lipid concentrations in obese horses with insulin resistance. *J Am Vet Med Assoc* 228:1383-1390.
4. Henneke DR, Potter GD, Kreider JL, Yeates BF (1983): Relationship between condition score, physical measurements and body fat percentage in mares. *Equine Vet J* 15:371-372.
5. Treiber KH, Kronfeld DS, Hess TM, Byrd BM, Splan RK, Staniar WB (2006): Evaluation of genetic and metabolic predispositions and nutritional risk factors for pasture-associated laminitis in ponies. *J Am Vet Med Assoc* 228:1538-1545.

## Schilddrüsenfunktionsstörungen

**Gerald F. Schusser\*, Albrecht Uhlig, Alice Spallek, Stephan Recknagel, Julia Breuer, Naglaa Gomaa, Gabor Köller**

Medizinische Tierklinik, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig

### Einleitung

Die Diagnostik von Schilddrüsenfunktionsstörungen sollte nie mit der Durchführung von Laboruntersuchungen beginnen. Eine gezielte Anamnese, allgemeine Untersuchung und die Erfassung der verabreichten Medikamente können einerseits einen Hinweis auf Störung der Schilddrüsenfunktion ergeben und andererseits aufgrund eines auffälligen Befundes im Bereich der Schilddrüse eine Schilddrüsenkrankheit vermuten lassen. Somit sind die Diagnose einer Schilddrüsenkrankheit (Adenokarzinom, Struma) und die daraus resultierende Funktionsstörung (Hyperthyreose, Hypothyreose) getrennt zu beschreiben.

**Euthyreose** ist eine normale Schilddrüsenfunktion (Tabelle 1).

### Hyperthyreose

Ältere Pferde (14 und 21 Jahre) zeigten Leistungsintoleranz, Gewichtsverlust, Anhidrosis und waren unwillig. Die innere Körpertemperatur war normal, jedoch die Atmungs- ( $\geq 20/\text{min}$ ) und Herzfrequenz (48–56/min) waren in Ruhe erhöht. Die Schilddrüse auf der rechten Seite hatte die Maße 9 x 12 cm. Das Blutbild und blutchemische Laborergebnisse waren im Normalbereich. Die Gesamtkonzentration von Thyroxin (TT4) und freiem Thyroxin (FT4) im Serum, gemessen im Radioimmunassay (RIA), betrug 12,4 nmol/l bzw.  $> 26$  pmol/l. Mittels einer Feinnadelbiopsie wurde die Diagnose Schilddrüsenadenokarzinom gestellt. Die vergrößerte Schilddrüse wurde chirurgisch entfernt. 2 Wochen (TT4 20,1 nmol/l, FT4 35,9 pmol/l) und 6 Monate (TT4 15 nmol/l, FT4 18 pmol/l) nach der Operation waren die peripheren Schilddrüsenhormone im Normalbereich. Die Pferde hatten eine Gewichtszunahme und waren leistungsfähiger und folgsamer (Ramirez *et al.* 1998).

### Hypothyreose

Bei Fohlen wurde ein Syndrom mit Schilddrüsenhyperplasie (Kropf) und muskuloskelettaler Deformität, Hypothermie, Saugunlust und vermindertem Verhalten festgestellt. Die peripheren, basalen Schilddrüsenhormone TT3 und TT4 waren bei 0,7–3,3 nmol/l bzw. 3,9–136,4 nmol/l. Ein TSH-Stimulationstest von 15 IU i.m. ergab bei 2 Fohlen einen TT3- und TT4-Anstieg bis 11 nmol/l bzw. 74,6 nmol/l nach 24 Stunden (McLaughlin *et al.* 1986). Magenulzera und akutes respiratorisches Disstress-Syndrom wurden mit niederen Serumwerten der peripheren Schilddrüsenhormone (TT3, rT3 = reverse T3, TT4) in Verbindung gebracht (Messer & Johnson 2007).

Die klinischen Symptome bei adulten Pferden mit niederen Serumwerten der peripheren Schilddrüsenhormone waren Alopezie, Anhidrosis, episodische Myopathie und Agalaktie bei Stuten nach dem Abfohlen (Messer & Johnson 2007).

---

\* schusser@vetmed.uni-leipzig.de

Die adulten Pferde zeigten Muskelzittern 2 Tage und die innere Körpertemperatur fiel von 37,8 °C auf 36,6 °C 4 Wochen nach Thyroidektomie. Die Konzentrationen der Triglyzeride und des Cholesterols stiegen von 0,19 mmol/l (normal bis 0,6 mmol/l) auf 0,85 mmol/l bzw. von 2,6 mmol/l (normal 1,9–3,9 mmol/l) auf 2,9 mmol/l (Frank *et al.* 1999). In einer weiteren Studie hatten Pferde nach der Entfernung der Schilddrüse eine Bradykardie ( $25,2 \pm 1,6/\text{min}$ ) und erst nach Supplementierung mit 0,6 µg T3/kg/d und 2,5 µg T4/kg/d p.o. stieg die Herzfrequenz in den Normalbereich (Vischer *et al.* 1999). Die peripheren Schilddrüsenhormone von euthyreoten und thyroidektomierten, adulten Pferden sind in Tabelle 1 aufgelistet.

#### **Einfluss der Medikamente auf die Konzentration der peripheren Schilddrüsenhormone im Serum**

Phenylbutazon in der Dosierung von 4,4 mg/kg/d i.v. über 7 Tage reduzierte TT4 und FT4 signifikant ( $36,7 \pm 4,4$  zu  $27 \pm 3,9$  nmol/l;  $4,7 \pm 0,5$  zu  $3,8 \pm 0,6$  pmol/l) (Sojka *et al.* 1993).

Dexamethason in der Dosierung von 0,04 mg/kg/d i.m. über 5 Tage erhöhte nur rT3 und FT3 signifikant ( $0,55 \pm 0,07$  zu  $1,17 \pm 0,11$  nmol/l;  $1,03 \pm 0,53$  zu  $2,47 \pm 0,19$  pmol/l) (Messer *et al.* 1995).

#### **Einfluss von Kolik (konservative oder operative Behandlung), Durchfall, respiratorischen Krankheiten oder Ösophagusobstruktion auf die Konzentration der peripheren Schilddrüsenhormone im Serum**

TT4 und FT4 waren bei kranken Pferden, die überlebten und denen die starben, im Vergleich zu gesunden Pferden signifikant niedriger (Breuhaus *et al.* 2006).

#### **Konzentrationsangaben der peripheren Schilddrüsenhormone in der Literatur**

Die Konzentrationen, gemessen mit RIA zu unterschiedlichen Zeitpunkten und in verschiedenen Labors, sind in Tab. 1 zusammengefasst. Thyroidektomierte Pferde hatten die Konzentrationen von TT3 und TT4 unterhalb der Nachweisgrenze.

#### **Thyroidea-stimulierendes-Hormon (TSH) und Thyroidea-releasing-Hormon (TRH)**

Da eine Konzentrationsmessung von TT3, FT3, rT3, TT4 und FT4 nur eine Momentanaufnahme der Sekretionsleistung der Schilddrüse darstellt und TSH sehr empfindlich auf einen Mangel oder Überschuss von T3 und T4 reagiert, wird die Feststellung der basalen TSH-Konzentration und die TRH-Stimulation, so wie in der Humanmedizin durchgeführt, die wichtigste Laboratoriumshilfe für die Beurteilung der Schilddrüsenfunktion. In Tab. 2 sind in der Literatur angegebenen Funktionstests und die dazugehörigen Konzentrationen aufgelistet.

**Tabelle 1:** Mittelwerte bzw. Messbereiche peripherer Schilddrüsenhormone im Serum von adulten, euthyreoten und thyroidektomierten Pferden

Referent	TT3 nmol/l	FT3 pmol/l	rT3 nmol/l	TT4 nmol/l	FT4 pmol/l
euthyreote, adulte Pferde (Breuhaus <i>et al.</i> 2006)				17,6–22,1	10,5–11,8
euthyreote, adulte Pferde (Sommerdahl <i>et al.</i> 2005)			0,74 ± 0,22		
euthyreote, adulte Pferde (Frank <i>et al.</i> 1999)	0,8 ± 0,2			29,6 ± 8,5	
thyroidektomierte, adulte Pferde (Frank <i>et al.</i> 1999)	0,15 ± 0,015 4 Wochen p. op.			< 13 4 Wochen p. op.	
Referenzbereich (Vischer <i>et al.</i> 1999)	0,3–1,2			15,7–29,3	
euthyreote, adulte Pferde (Vischer <i>et al.</i> 1999)	0,64 ± 0,18			28,8 ± 5,2	
thyroidektomierte, adulte Pferde (Vischer <i>et al.</i> 1999)	< 0,1 2 Wochen p. op.			< 3 2 Wochen p. op.	
euthyreote, adulte Pferde (Ramirez <i>et al.</i> 1998)				8,8 - 35,2	8,8 - 30,4
euthyreote, adulte Pferde (Messer <i>et al.</i> 1995)	0,76 ± 0,52	1,03 ± 0,53	0,55 ± 0,07	19,9 ± 3,4	14,3 ± 1,1
euthyreote, adulte Pferde (Sojka <i>et al.</i> 1993)	0,6 ± 0,5			20,5 ± 2,5	2,2 ± 0,4
errechneter Bereich aller Messungen	0,3–1,1	1,03 ± 0,53	0,5–0,79	17,3–29,3	8,6–11,2

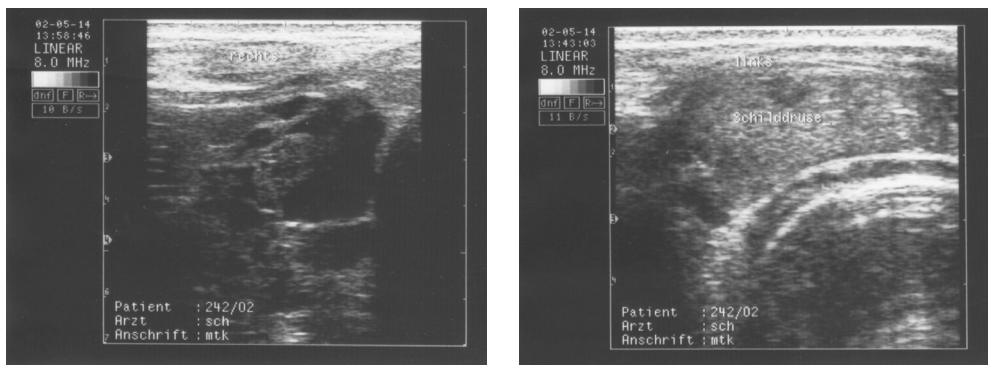
**Tabelle 2:** TSH- und TRH-Stimulationstest bei euthyreoten, adulten Pferden

	TRH	TSH ng/ml	TT3 nmol/l	FT3 pmol/l	TT4 nmol/l	FT4 pmol/l
Basalwerte;		0,32 ±	0,75 ± 0,07	0,77 ± 0,31	23,2 ± 2,6	21,9 ± 3,9
TRH-	1,2 mg	0,04	→	→	→	→
Stimulationstest	TRH i.v.	→	1,65	2,2	37,2	30,7
bei euthyreoten,		1,2	2h p. appl	2h p. appl.	4h p. appl.	4h p. appl.
adulten Pferden		2h p.				
(Sommerdahl <i>et al.</i> 2005)		appl.				
Basalwerte;		0,4 ±	0,99 ± 0,51	2,07 ± 1,14	12,9 ± 5,6	12,2 ± 3,5
TRH-	1 mg	0,29	→	→	→	→
Stimulationstest	TRH i.v.	→	2,8 ± 1,0	7,2 ± 1,8	36 ± 16	23 ± 7
bei euthyreoten,		1,0	2 h p. appl.	2 h p. appl.	4 h p. appl.	4 h p.
adulten Pferden		45 min p.				appl.
(Breuhaus 2002)		appl. (RIA)				
Basalwerte;			0,64±0,18		28,8±5,2	
TSH-			→		→	
Stimulationstest		5 IU TSH	3 h 2,8±0,9		4 h 51,2±7,6	
bei euthyreoten,		i.v.	p. appl.		p. appl.	
adulten Pferden						
(Vischer <i>et al.</i> 1999)						
Basalwerte			0,76 ± 0,52	1,03 ± 0,53	19,9 ± 3,4	14,3 ± 1,1
TSH-			→	→	→	→
Stimulationstest		5 IU TSH	5,2 ± 0,5	4,02 ± 0,5	47,9 ± 3,4	30,3 ± 1,1
bei euthyreoten,		i.m.	6 h p. appl.	6 h p. appl.	6 h p. appl.	6 h p.
adulten Pferden						appl.
(Messer <i>et al.</i> 1995)						
Basalwerte;			0,6 ± 0,08		21,8 ± 2,5	3,3 ± 0,5
TSH-			→		→	→
Stimulationstest		5 IU TSH	2 h 4 ± 0,5		2 h 24,6 ±	2 h 7,2 ±
bei euthyreoten,		i.v.	4 h 2,5 ± 0,3		4,4	0,8
adulten Pferden			6 h 1,6 ± 0,2		4 h 58,1 ±	4 h 10,3 ±
(Sojka <i>et al.</i> 1993)			p. appl.		3,3	0,9
					6 h 56,2 ±	6 h 9,4 ±
					5,4	0,8
					p. appl.	p. appl.

**Pferdepatienten mit Vergrößerung der Schilddrüse**

Ein 14-jähriger Warmblutwallach zeigte diskontinuierliche Kolikanfälle über einen Zeitraum von 1½ Jahren und eine zunehmende Schwellung in der oberen Halsgegend. Die Herz- und Atmungsfrequenz sowie innere Körpertemperatur waren im Normalbereich. Die obere Halsgegend

war rechts vergrößert, weichelastisch und geringgradig schmerzhaft und im Ultraschallbild waren follikuläre, hypoechoische Areale darstellbar, die durch hyperechoische Septen begrenzt waren (Abb. 1). Die linke Schilddrüse war verschieblich und nicht schmerzhaft und hatte im Ultraschallbild eine normale Echogenität. Der Säure-Basen- und Wasserhaushalt sowie die Ergebnisse der blutchemischen Untersuchungen waren im physiologischen Bereich. Im Blutbild lagen die Leukozyten bei 5,6 G/l und das Lymphozyten-Neutrophilen-Verhältnis war bei 1:3,5 und damit unterhalb des Normbereichs. Das Punktat aus dem follikulären Bereich der rechten Schilddrüse ergab eine bernsteingelbe Flüssigkeit, 0,7 G Leukozyten/l und 53 g Totalprotein/l. Die zytopathologische Untersuchung zeigte regelrecht differenzierte Thyreozyten mit einer Proliferationsrate von unter 1 %, so dass das Vorliegen eines malignes Adenoms unwahrscheinlich war (Untersuchungsergebnis von Prof. Dr. A. Tannapfel, Institut für Pathologie, Med. Fakultät, Universität Leipzig). Die Konzentrationen von TT3 und TT4 im Serum (1,3 u. 37,3 nmol/l) und im Punktat (0,7 u. 21,9 nmol) deuteten nicht auf einen hyperthyreoten Zustand hin, obwohl TT4 im Serum im Vergleich zu den Werten in Tabelle 1 außerhalb des oberen Richtwerts lag. Aufgrund der klinischen Symptome, des Ergebnisses der Zytopathologie, des Ultraschallbefundes und der Konzentrationen von TT3 und TT4 wurde die Diagnose euthyreote Struma gestellt und deshalb wurde keine chirurgische Entfernung des rechten Schilddrüsengewebes vorgenommen. Im folgenden Jahr kam es nicht zur Zunahme der Umfangsvermehrung in der rechten oberen Halsgegend.



**Abb. 1:** 14-jähriger Warmblutwallach: a) Ultraschallbild der rechten oberen Halsgegend mit hypoechoischen Arealen, durch hyperechoische Septen getrennt; b) linker Schilddrüsenlappen mit normaler Echogenität und Ausdehnung (3 x 3 x 1,5 cm)

Eine 19-jährige Warmblutstute mit Abmagerung hatte eine erhöhte Herz- und Atmungsfrequenz (52 und 24/min) und eine innere Körpertemperatur von 37,8 °C. Die Schilddrüse war rechts enteneigroß mit deutlichen follikulären Arealen im Ultraschallbild und links hühnereigroß mit normaler Struktur. Die Stute zeigte auch eine Polydipsie (PD) und Polyurie (PU). Die Stute hatte eine Anämie (6,25 T/l), die Leukozyten waren bei 7,4 G/l mit einer Lymphopenie (0,74 G/l), eine Hyperglykämie (27,3 mmol/l) mit Glukosurie und die Triglyzeride (13,1 mmol/l) und Cholesterol (6,8 mmol/l) waren erhöht. Die Konzentrationen von TT3 (nicht nachweisbar) und TT4 (4,7 nmol/l) waren sehr erniedrigt und der Basalwert von TSH war nicht nachweisbar. Da alle 3 Werte erniedrigt waren, lag eine sekundäre



Hypothyreose vor. Die Stute verstarb und histologisch konnte ein Adenom in der Pars intermedia der Hypophyse, das die TSH-Produktion hinderte, und eine Struma nodosum in der rechten Schilddrüse nachgewiesen werden. Die Hyperglykämie, PD und PU als Befunde des equinen Cushing-Syndroms hatten die Ursache im Adenom der Pars intermedia.

### Schlussfolgerung

Zur Schilddrüsendiagnostik gehören die Funktionsdiagnostik, Biopsie und die Ultraschalluntersuchung. In Zukunft werden die Bestimmung der Thyreoglobinkonzentration und der Antikörper im Serum sowie die Szintigraphie die Diagnostik ergänzen.

Zur Funktionsdiagnostik gehören in erster Linie der Nachweis des TSH-Basalwerts und danach der Nachweis von TT3, FT3, rT3, TT4 und FT4, weil die zirkulierenden TT3 und TT4 noch im Referenzbereich sein können, während ein supprimiertes TSH schon eine Hyperthyreose und ein erhöhtes TSH eine Hypothyreose ankündigt.

### Literatur

1. Breuhaus BA (2002): Thyroid-stimulating hormone in adult euthyroid and hypothyroid horses. *J Vet Intern Med* 16:109-115.
2. Breuhaus BA, Refsal KR, Beyerlein SL (2006): Measurement of free thyroxine concentration in horses by equilibrium dialysis. *J Vet Intern Med* 20:371-376.
3. Frank N, Sojka JE, Latour MA, McClure SR, Polazzi L (1999): Effect of hypothyroidism on blood lipid concentrations in horses. *ALVR* 60:730-733.
4. McLaughlin BG, Doige CE, McLaughlin PS (1986): Thyroid hormone levels in foals with congenital musculoskeletal lesions. *Can Vet J* 27: 264-266.
5. Messer NT, Johnson PJ (2007): Evidence-based literature pertaining to thyroid dysfunction and Cushing's syndrome in the horse. *Vet Clin Equine* 23:329-364.
6. Ramirez S, Mc Clure JJ, Moore RM, Wolfsheimer KJ, Gaunt StD, Mirza MH, Taylor W (1998): Hyperthyroidism associated with a thyroid adenocarcinoma in a 21-year-old gelding. *J Vet Intern Med.* 12:475-477.
7. Sommerdahl CS, Frank N, Elliot SB, Webb LL, Refsal KR, Denhart JW, Thompson DL (2005): Effects of oral administration of levothyroxine sodium on serum concentrations of thyroid gland hormones and responses to injections of thyrotropin-releasing hormone in healthy adult horses. *AJVR* 66:1025-1031.
8. Vischer CM, Foreman JH, Constable PD, Benson GJ, Kline KH, Freeman DE, Campbell KL, Grubb TL (1999): Hemodynamic effects of thyroidectomy in sedentary horses. *AJVR* 60:14-21.

## Phäochromozytom als Kolikursache

**Wolfgang Scheidemann\*<sup>1</sup>, József Tóth<sup>1</sup>, Gerald F. Schusser<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Tierklinik Hochmoor, Gescher; <sup>2</sup>Medizinische Tierklinik, Universität Leipzig

Phäochromozytome sind neuroendokrine Neoplasien, die von den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks ausgehen. Wenn sie extraadrenal entstehen, wie es aus der Humanmedizin bekannt ist, sind sie den sog. Paragangliomen zuzuordnen. Die Ätiologie der Phäochromozytome ist ungeklärt. Nebennierenmarktumoren werden beim Rind, Pferd, Hund, Katze sowie beim Schaf diagnostiziert und in der Literatur meist als Einzelfallbeschreibungen erwähnt (Buckingham 1970; Breuer *et al.* 1993; Yovich & Ducharme 1983; Johnson *et al.* 1995; Maher & McNiel 1997). Makroskopisch sind Phäochromozytome, die beim Pferd selten *intra vitam* diagnostiziert werden, meist kapselartig begrenzt und hellbraun bis gelb gefärbt. Die Masse im Zentrum des Markes kann soviel Raum fordern, dass die Nebennierenrinde als schmaler Ring in die Peripherie verdrängt wird. Beim Pferd können die gewöhnlich gutartigen, unilateral wachsenden Tumoren auch bilateral auftreten, invasiv wachsen und gelegentlich metastasieren (Breuer *et al.* 1993; Toribo 2004). In der Humanmedizin treten Phäochromozytome häufiger im Rahmen eines „multiplen endokrinen Neoplasiesyndroms“ (MEN) auf, worunter Syndrome verstanden werden, denen eine Hyper- oder Neoplasie in 2 oder mehreren endokrinen Organen zugrunde liegt. De Cock & MacLachlan (1999) sowie Germann *et al.* (2006) berichten jeweils über einen derartigen, seltenen Fall beim Pferd.

Funktionelle, d.h. katecholamin-sezernierende, Phäochromozytome werden beim Pferd häufiger diagnostiziert als nicht funktionelle (d.h. hormonell inaktive). Eine Rasse oder Geschlechtsdisposition ist nicht bekannt, meist sind ältere Pferde (> 12 Jahre) betroffen, sehr selten aber auch heranwachsende. Beim Pferd haben Phäochromozytome eine niedrig maligne Inzidenz, wobei sie bei jungen und alten Pferden auftreten können. Bei Sektionen konnten Metastasen in verschiedenen Organen nachgewiesen werden (Froscher & Power 1982; Breuer *et al.* 1993; East & Savage 1998).

Klinische Anzeichen erkrankter Patienten sind unspezifisch, sie können bei funktionellen Tumoren auf eine erhöhte Katecholaminausschüttung („Überfunktionssyndrom des Nebennierenmarks“) zurückzuführen sein: Muskeltremor, Schweißausbrüche, Tachykardie oder Tachypnoe, Angstzustände, Myokardinfarkt und -degeneration, profuses Schwitzen oder auch abdominale Schmerzen infolge großer Tumorrhämatome. In Einzelfällen kann es zur Tumorruptur kommen, die starke Koliksymptome hervorruft und in der Regel zum Verblutungstod führt. Die beschriebenen Symptome können paroxysmal oder kontinuierlich auftreten. Unspezifische Hinweise, die auf eine neoplastische Erkrankung deuten können, sind Anämie, Hyperfibrinogenämie sowie Leukozytose. Speziell werden beim Phäochromozytom eine Hyperkalzämie, Hyperglykämie sowie erhöhte Katecholaminwerte beschrieben (East & Savage 1998; Toribo 2004).

Bei der rektalen Untersuchung kann man dann einen Tumorverdacht äußern, wenn eine entsprechende Organvergrößerung im Nierenbereich ertastet wird, eine transrektale/transkutane Ultraschalluntersuchung stellt eine ergänzende diagnostische Untersuchung dar (East & Savage 1998; Vanschandevijl *et al.* 2008). Aus dem Patientengut der Tierklinik Hochmoor und der Medizinischen Tierklinik der Universität Leipzig werden 4 Patienten mit einem Phäochromozytom vorgestellt (Tabelle 1).

---

\* w.scheidemann@tierklinik-hochmoor.de

**Tabelle 1:** Übersicht der Phäochromozytom-Patienten

Nr.	Rasse	Sex	Alter (J)	Vorbericht	Klinik – Verlauf	Pathologie
1	WB	Wal	10	Abmagerung, Muskelatrophie der Masseter, zunehmende Mattigkeit und Aggressivität, zunehmende Schwellungen am Mähnenkamm	tot bei Einlieferung	Sektion: ca. 5 kg schwerer Nebennierentumor, hgr. metastasierendes Phäochromozytom mit kirsch- bis gänseeigroßen Metastasen in Herz, Leber, Lunge, Niere, Schilddrüse, Haut, Muskulatur, Gehirn
2	WB	St	14	nach dem Reiten umgefallen, akute Koliksymptome seit 6 Stunden, Pferd setzt nur noch kleine Mengen Kot ab	hgr. Mattigkeit, mgr. Abmagerung, hypovolämischer Schock; Bauchpunktat: Blut im Strahl; Euthanasie wegen schlechter Prognose	Sektion: ca. 50 l Blut/Blutkoagula im Abdomen, linke Nebenniere vergrößert, Ø 15 cm, Tumorkapsel rupturiert; Histologie: metastasierendes Phäochromozytom mit Metastasen in der Leber
3	Dt. Reit-pony	St	21	vor einigen Wochen starkes Flankenzittern, milde Kolik, veränderte Leberwerte, nach symptomatischer Behandlung erst Besserung, jetzt wieder Verschlecht, Gewichtsverlust trotz guter Futteraufnahme	starkes Zittern am ganzen Körper; RU: große UV im linken Nierenbereich; US: zystoide Strukturen erkennbar; diagnostische Laparotomie: kindskopfgroßer Nebennierentumor, mit Nierenkapsel eng verschmolzen; Euthanasie	Histologie: solides Phäochromozytom
4	WB	Wal	21	seit ca. 6 Stunden akute Kolik, zunehmend intensiver werdend, Analgetika ohne Wirkung	nass geschwitzt, Zittern am ganzen Körper; rektaler Befund: unklar (Rupturverdacht?); diagnostische Laparotomie: menschenkopfgroße Zubildung zwischen Niere und vorderer Gekrösewurzel, Blutung aus Tumor; Euthanasie	Histologie: solides Phäochromozytom

WB = Warmblut; Wal = Wallach; St = Stute; hgr. = hochgradig; mgr. = mittelgradig; RU = rektale Untersuchung; UV = Umfangsvermehrung; US = Sonographie; (Sektionen und/oder histologische Untersuchungen wurden an den Instituten für Tierpathologie der Universitäten Leipzig und Gießen vorgenommen)

Bei der Kolikdiagnostik konzentriert man sich in Praxis und Klinik primär auf klassische gastrointestinale Erkrankungen. Phäochromozytome zählen zu den äußerst seltenen extraintestinalen Erkrankungen, die in ihrer Symptomatik uneinheitlich sind. Koliksymptome unterschiedlichen Grades gehören zum Erscheinungsbild, die besonders intensiv verlaufen, wenn es zur spontanen Tumorrupitur mit anschließendem Verbluten in die Bauchhöhle kommt (Hämoperitoneum). Der rektalen Untersuchung kommt bei der Diagnostik eine spezielle Bedeutung zu, da eine Umfangsvermehrung im Nierenbereich hinweisend auf einen Nebennierentumor sein kann. Meist sind es jedoch Zufallsbefunde bei Sektionen.

Aufgrund unspezifischer Symptome kommt eine Behandlung (chirurgische Tumorentfernung) meist zu spät. Über erfolgreiche operative oder eine Kombination operativer und medikamenteller Behandlungen beim Pferd liegen keine Literaturhinweise vor.

## Literatur

1. Beech J (2004): Disorders of Adrenal Gland Function. In: Watson T (Hrsg.): *Metabolic and Endocrine Problems of the Horse*. Saunders, USA, 62-68.
2. Breuer W, Grabner A, Hänichen T, Schmidt P, Hermanns W (1993): Phäochromozytom als Ursache des plötzlichen Todes eines Pferdes. *Pferdeheilkunde*, 9:301-04.
3. Buckingham JD (1970). Pheochromocytoma in a mare. *Can.Vet.J.*, 11:10,205-08.
4. De Cock HE, MacLachlan NJ (1999): Simultaneous Occurrence of Multiple Neoplasms and Hyperplasia's in the Adrenal and Thyroid Gland of the Horse Resembling Multiple Endocrine Neoplasia Syndrom: Case Report and Retrospective Identification of Additional Cases. *Vet Pathol*, 36:633-36.
5. East LM, Savage CJ (1998): Abdominal Neoplasia (Excluding Urogenital Tract). *Vet Clin of North Am: Equine Practice*, 14:3,475-93.
6. Froscher BG, Power HA (1982): Malignant pheochromocytoma in a foal. *JAVMA*, 181, 5:494-496.
7. Germann SE, Rütten M, Derungs SB, Feige K (2006): Multiple endocrine neoplasia-like syndrome in a horse. *Veterinary Record*, 159:530-32.
8. Johnson PJ, Goetz TE, Foreman JH, Zachary JF (1995): Pheochromocytoma in two horses. *JAVMA*, 206:6,837-41.
9. Maher ER, McNiel EA (1997): Pheochromocytoma in Dogs and Cats. *Vet Clin North Am: Small Animal Practice*, 27, 2:359-80.
10. Toribo RE (2004): The Adrenal Gland. In: Reed SM, Baylay WM, Sellon DC (Hrsg): *Equine Internal Medicine* (2nd Ed), Elsevier, Saunders, Philadelphia, USA, 1357-61.
11. Vanschandevijl K, Wilderjans H, van Loon G, Totte E, Simon O., Nollet H, Deprez P (2008): Pheochromocytoma in the Horse: The use of Ultrasound and Laparoscopic Removal to improve Outcome. *Proceedings des 36èmes Journées Annuelles de L'Association Vétérinaire Equine Française*, Reims, France.
12. Yovich JV, Ducharme NG (1983): Ruptured pheochromocytoma in a mare with colic. *JAVMA*, 183:4, 462-64.

## Klinische Pathologie von Tumoren des Endokriniums beim Pferd

**Christin Ellenberger\*<sup>1</sup>, Mareike Dölken<sup>1</sup>, Albrecht Uhlig<sup>2</sup>, Doreen Scharner<sup>3</sup>, Heinz-A. Schoon<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Institut für Veterinär-Pathologie, Universität Leipzig; <sup>2</sup>Medizinische Tierklinik, Universität Leipzig;

<sup>3</sup>Chirurgische Tierklinik, Universität Leipzig

### Einleitung

Die Häufigkeiten von Neoplasien bei sezierten Pferden variieren in der Literatur von 1–3 %. Nur wenige Übersichtsartikel berichten bei Pferden von Tumoren in der Hypophyse, der Schilddrüse (SD) und den Nebennieren (NN), während Tumoren im endokrinen Pankreas, der Parathyreoidea oder den Paraganglien nicht beschrieben werden. Im Folgenden sollen die Befunde von Pferden mit Neoplasien in endokrinen Organen insbesondere aus dem Sektionsgut des Instituts für Veterinär-Pathologie der Universität Leipzig der Jahre 1890–2008 vorgestellt und mit den Angaben aus der Literatur verglichen werden.

### Neoplasien der Hypophyse

Neoplasien der Hypophyse sind beim Pferd fast ausschließlich Adenome der Pars intermedia (PI), sehr selten Adenokarzinome oder Adenome der Pars distalis. Meist führen Tumoren der PI zu klinisch manifesten Symptomen, die unter dem Begriff des equinen Cushing-Syndroms (ECS) zusammengefasst werden. Das ECS ist v.a. eine primär hypophysäre Erkrankung, seltener handelt es sich um einen iatrogenen oder primär adrenalen Cushing. Die Erkrankung tritt v.a. bei älteren Pferden und Ponys (durchschnittliches Alter [dA] 21 Jahre) auf. Infolge einer gestörten ACTH Synthese in der erkrankten PI kommt es zu einer Erhöhung der adrenalen Kortisolsekretion, wobei  $\alpha$ -MSH und  $\beta$ -End die Wirkung von ACTH potenzieren und somit zu einem weiteren Anstieg der Kortisolproduktion führen, was die in Tabelle 1 aufgeführten Symptome und labormedizinischen Befunde erklärt. Es wird angenommen, dass die qualitativ und quantitativ veränderten pro-OLMC Peptide ebenfalls eine wichtige Rolle spielen (Überreiter 1957; Martens & Rosenbruch 1984; van der Kolk *et al.* 2001; Sommer 2003; van der Kolk *et al.* 2004; Hoppen *et al.* 2006).

**Tabelle 1:** Symptome und labordiagnostische Befunde beim ECS (Hoppen *et al.* 2006)

Symptome	labordiagnostische Befunde
Hirsutismus, Hyperhidrosis, Hufrehe	Hyperglykämie, Hyperinsulinämie
Polydipsie/Polyurie (v.a. sek. Dm, seltener Di)	Glukosurie
Immunsuppression mit sek. Infektionen, Wundheilungsstörungen	Hyperlipidämie, -cholesterolämie
disproportionale Fettablagerungen (v. a. an den supraorbitalen	Lymphopenie, Eosinopenie
Fettpolstern, „Weidebauch“)	Neutrophilie
generalisierte Muskelatrophie	Ketonurie
Apathie, Leistungsschwäche, Gewichtsabnahme	evtl. Anämie
Krämpfe, visuelle Störungen, Kreislaufkollaps,	erhöhte Leberwerte bei
Fertilitätsstörungen	Hepatopathie

Legende: sek. = sekundär; Dm = Diabetes mellitus; Di = Diabetes insipidus

\* ellenber@rz.uni-leipzig.de

Im Institut für Veterinär-Pathologie Leipzig konnten über 119 Jahre bei 9 (0,2 %) der sezierten Pferde (n = 4359) Adenome der PI diagnostiziert werden. Dies entspricht 10,3 % aller Pferde mit Tumorerkrankungen (n = 87). Das dA der betroffenen Tiere (4 Haflinger, 4 Ponys, 1 Quarter Horse) beträgt 18,1 Jahre. In 5 Fällen wurde das ECS bereits klinisch diagnostiziert. Bei 4 Tieren handelte es sich bei den PI-Neoplasien in der Sektion um einen Zufallsbefund, wobei sich keine weiteren, für das ECS typischen Veränderungen fanden. Hauptbefunde bei diesen Tieren waren eine systemische bakterielle Infektion, die Borna'sche Erkrankung, ein Darmkarzinom und durch die raumfordernde PI-Neoplasie eine Druckatrophie des angrenzenden Zwischenhirns. Inwieweit die Infektionskrankheiten der beiden Pferde als Sekundärinfektionen nach Immunsuppression infolge eines endokrin aktiven Hypophysentumors zu werten sind oder aber unabhängig davon auftraten, ist anhand der Sektionsbefunde nicht entscheidbar.

Bei den 5 Tieren mit klinisch diagnostiziertem ECS traten neben dem PI-Tumor folgende Befunde auf: Hirsutismus (n = 4), Sekundärinfektionen (n = 4), Wundheilungsstörungen (n = 1), Hufrehe (n = 1) und disproportionale supraorbitale Fettablagerungen (n = 1). Eines der 5 Pferde wurde seit 2,5 Jahren mit Pergolidmesilat behandelt. Nach Abbruch der Therapie (Verhaltensänderungen der Stute) verstarb das Tier 60 Tage später an einem Hyperkortisolämie bedingten Schock (Grosche *et al.* 2005). Die anderen 4 Tiere mit ECS wurden aufgrund der ungünstigen Prognose euthanasiert.

Bei 6 der 9 Pferde mit Hypophysenadenom fanden sich zusätzlich, teils nebeneinander auftretend, Nebennierenrinden (NNR)-Hyperplasien (n = 3), NNR-Adenome (n = 2), Phäochromozytome (PÄZ, n = 2) und SD-Adenome (n = 2). Die Befunde in der NNR könnten zum einen Folge des Hypophysentumors mit funktioneller Proliferation der NNR-Zellen sein oder davon unabhängig altersassoziiert auftreten. Inwieweit raumfordernde Prozesse der Hypophysenneoplasien zur gestörten TRH-/TSH-Ausschüttung und somit zur Proliferation der SD-Epithelien führen, bleibt offen. Da Glukokortikoide in hohen Konzentrationen die TRH-Wirkung an den thyreotropen Zellen der Hypophyse hemmen können (Hoppen *et al.* 2006), sollte diskutiert werden, ob ein Mangel an SD Hormonen funktionell durch eine vermehrte Proliferation der SD-Follikel-epithelien ausgeglichen wird. Dies könnte das Auftreten von SD-Adenomen bei einem Hyperadrenokortizismus erklären. Die PÄZ werden als von dem ECS unabhängige Befunde angesehen.

Darüber hinaus muss bei gleichzeitigem Vorliegen von Hyperplasien/Neoplasien in mehreren endokrinen Organen an das sogenannte „multiple endokrine Neoplasien“ (MEN)-Syndrom gedacht werden, das beim Menschen (De Cock & MacLachlan 1999) und bei Bullen (v.a. Guernsey-Rinder) auftritt (Sponenberger & McEntee 1983). Betroffen sind die Apud-Zellen (v. a. C-Zellen der Schilddrüse und das Nebennierenmark [NNM]). Ähnliche Veränderungen mit gleichzeitigem Auftreten von C-Zelltumoren und PÄZ sowie PÄZ mit PI-Adenomen werden beim Pferd (De Cock & MacLachlan 1999; Germann *et al.* 2006) als MEN-like-Syndrom beschrieben oder als zufälliges koinzidentes Auftreten mehrerer endokriner Neoplasien nebeneinander angesehen.

Die eigenen Ergebnisse zeigen, dass auch Fälle ohne klinisch manifeste Symptome eines ECS existieren, bei denen Hypophysenadenome in der Sektion einen Zufallsbefund darstellen. Zudem treten Hypophysenadenome beim Pferd im Rahmen eines MEN-like-Syndroms auf.

### **Neoplasien der Nebenniere**

Adenome oder Karzinome der NNR werden extrem selten beschrieben. Es existiert ein Fall zu einem endokrin aktiven NNR-Adenom, das zu Symptomen eines ECS führte. Häufiger sind PÄZ, Neoplasien der chromaffinen NNM-Zellen. Sie sind v. a. unilateral und benigne, selten

metastasierend und treten meist bei älteren Pferden (dA 23 Jahre) auf. Bei endokriner Aktivität führen sie über eine vermehrte Produktion/Freisetzung der Katecholamine zu klinischen Symptomen (Schwitzen, Tachykardie, Tachypnoe, Kolik, Hämoperitoneum infolge einer Ruptur, Muskelzittern, Mydriasis, Hyperglykämie, Azotämie, seltener Diarrhö). Bluthochdruck entwickelt sich meist bei mechanisch bedingten Einflüssen, wie Manipulationen während der OP oder auch in der Spätgravidität durch den Druck des Uterus auf die Neoplasie (Buckingham 1970; Appleby 1976; Froscher & Power 1982; van der Kolk *et al.* 2001; Germann *et al.* 2006).

Im Institut für Veterinär-Pathologie Leipzig konnte von 1890–2008 bei 10 (0,23 %) der sezierten Pferde (n = 4359) ein NN-Tumor diagnostiziert werden. Dies entspricht einem Anteil von 11,5 % an Pferden mit Tumorerkrankungen (n = 87). Das dA der betroffenen Tiere (4 Warmblüter, 3 Ponys, 2 Haflinger, 1 Quarter Horse) beträgt 15,7 Jahre. Bei 5 Pferden (dA 18 Jahre) handelte es sich um ein endokrin inaktives PÄZ. Klinisch bestand in keinem der Fälle der Verdacht auf einen NNM Tumor. Bei 3 Tieren stellten die mittels Obduktion gefundenen Tumoren einen Zufallsbefund dar; bei 2 Pferden waren die Neoplasien (Metastasierung bzw. Ruptur mit Ausbildung eines Hämaskos) Hauptbefunde. 2 der 5 Tiere zeigten parallel ein ECS (vgl. Punkt 2). In den 5 anderen Fällen (dA 12,8 Jahre) handelte es sich um 3 gut- und 2 bösartige NNR-Tumoren. Bei 2 Pferden fand sich parallel ein Adenom der PI (vgl. Punkt 2) und bei einem Tier zusätzlich noch ein SD-Tumor.

Bei 2 weiteren Tieren (18-jähriger Araber, 30-jähriges Pony) waren die NN in ein metastasierendes Tumorgeschehen (Hämangiosarkom/Melanom) involviert.

4 der 10 Pferde mit primären NN-Neoplasien hatten parallel Tumoren in anderen endokrinen Organen (Hypophyse, SD), sodass neben dem zufällig koinzidenten Auftreten mehrerer Neoplasien auch an das MEN-like-Syndrom gedacht werden kann (vgl. Punkt 2). In keinem der hier aufgeführten Fälle ergaben sich eindeutige Hinweise auf das Vorliegen einer primär adrenalen Endokrinopathie. Inwieweit die NNR-Adenome anteilig für den klinisch diagnostizierten Hyperadrenokortizismus (n = 2) mitverantwortlich sind, bleibt offen. Sicherlich handelt es sich jedoch in beiden Fällen primär um ein hypophysäres ECS.

### **Neoplasien der Schilddrüse**

Tumoren der SD treten bei älteren Pferden auf. Es sind meist Adenome, seltener Karzinome oder C-Zelltumoren. Es handelt sich v. a. um endokrin inaktive Tumoren; nur in Einzelfällen wird von einem Hypo- oder Hyperthyreoidismus berichtet (Held *et al.* 1985; Ramirez *et al.* 1998; Alberts *et al.* 2000).

Im Institut für Veterinär-Pathologie beträgt die Inzidenz von SD-Tumoren bei 4359 sezierten Pferden 0,07 %. Dies entspricht 3,4 % aller Pferde mit Tumorerkrankungen (n = 87). Bei allen Tieren (2 Haflinger, 1 Warmblut, dA 21,7 Jahre) handelte es sich um Adenome, die zufällig bei der Sektion diagnostiziert wurden. In keinem Fall gab es Hinweise für eine klinisch manifeste Endokrinopathie der SD. 2 der Pferde zeigten parallel ein Adenom der PI (vgl. Punkt 2). Der sehr geringe Anteil an SD-Tumoren bei sezierten Pferden entspricht sicher nicht dem tatsächlichen Vorkommen an SD-Tumoren. Zum einen handelt es sich v. a. um endokrin inaktive Veränderungen. Zum anderen werden diese Tumoren bei entsprechender Indikation (z.B. Dyspnoe, Leistungseinbußen, Kosmetik, Endokrinopathie) chirurgisch entfernt. Aus diesem Grund wurde das Einsendungsmaterial des Instituts von 2001–2008 auf SD-Neoplasien (OP-Produkte) beim Pferd überprüft. Von 8 Tieren (4 Warmblüter, 2 Ponys, 1 Quarter Horse, 1 Haflinger; dA 16,9 Jahre) gelangten SD-Neoplasien zur

Untersuchung. Dies entspricht einem Anteil von 1,5 % an eingesandten Tumoren beim Pferd. Überwiegend handelte es sich um Karzinome (5 Adeno-, 1 Plattenepithelkarzinom), bei 2 Tieren um Adenome. Klinisch gab es keine Hinweise auf eine Endokrinopathie oder respiratorische Symptome. Lediglich eine Stute war antriebslos.

Die eigenen Untersuchungen zeigen, dass überwiegend ältere Pferde mit einseitiger Umfangsvermehrung im Halsbereich ohne Endokrinopathie betroffen sind. Bei der Obduktion handelt es sich um Zufallsbefunde. Im Falle maligner Neoplasien ( $n = 4$ ) ergaben die Besitzerbefragungen 15 Monate bis 5 Jahre nach der OP, dass bei keinem Pferd Hinweise auf Metastasen oder eine Leistungsintoleranz vorlagen (Scharner & Kappe 2009).

### **Neoplasien der Parathyreoidea und des endokrinen Pankreas**

Tumoren (Adenome/Karzinome) der Parathyreoidea mit primärem Hyperparathyreoidismus sind beim Pferd bisher nicht beschrieben und auch nicht im eigenen Untersuchungsgut vertreten.

Neoplasien des endokrinen Pankreas sind beim Pferd als Ursache eines Hyperinsulinismus (Insulinome) oder eines sekundären Dm (Glukagonome) nicht beschrieben und konnten bei den in Leipzig sezierten Pferden auch nicht diagnostiziert werden. Ein sekundärer Dm spielt v. a. beim ECS (Steroiddiabetes, vgl. Punkt 2) und beim sogenannten „equine metabolic syndrome“ (übergewichtige Pferde mit stärke- und fettreicher Diät, Bewegungsmangel, Lahmheit, Bluthochdruck) selten bei chronischer Pankreatitis eine Rolle (Hoppen *et al.* 2006).

### **Zusammenfassung**

Von 1890–2008 konnten in Leipzig bei 22 Pferden Tumoren des Endokriniums diagnostiziert werden. Dies entspricht einer Inzidenz von 0,5 % bei 4359 sezierten Pferden. Betrachtet man nur die Pferde mit Tumorerkrankungen, so betrifft das jedes 4. Tier (25,3 %)! Es handelte sich zumeist um ältere Pferde (dA 17,6 Jahre), die außer beim ECS keine klinisch manifeste Endokrinopathie zeigten, sodass in einer Vielzahl der Fälle ( $n = 17$ ) die in der Obduktion gefundenen Neoplasien Zufallsbefunde darstellen. Darunter auch 4 Pferde mit einem Adenom der PI, wobei zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der klinischen Diagnosestellung Literaturangaben zufolge (Hoppen *et al.* 2006) Monate bis Jahre vergehen können.

In 23 % (5/22) fanden sich mehrere Neoplasien parallel in verschiedenen endokrinen Organen (SD, NN, PI). Diskutiert werden sollte, inwieweit es sich hierbei um ein zufälliges Phänomen oder aber um ein beim Pferd auftretendes, dem des Menschen ähnelndes, MEN-like-Syndrom handelt.

### **Literatur**

1. Alberts MK, McCann JP, Woods PR (2000): Hemithyroidectomy in a horse with confirmed hyperthyroidism. JAVMA. 217:1051-1054.
2. Appleby EC (1976): Tumours of the adrenal gland and paraganglia. Bull World Health Organ. 53:227-235.
3. Buckingham JDE (1970): Case report. Pheochromocytoma in a mare. Can Vet J. 11:205-208.
4. De Cock HEV, MacLachlan NJ (1999): Simultaneous occurrence of multiple neoplasms and hyperplasias in the adrenal and thyroid gland of the horse resembling multiple endocrine neoplasia syndrome: case report and retrospective identification of additional cases. Vet Pathol. 36:633-636.
5. Froscher BG, Power HT (1982): Malignant pheochromocytoma in a foal. JAVMA. 181:494-496.



6. Germann SE, Rütten M, Derungs SB, Feige K (2006): Multiple endocrine neoplasia-like syndrome in a horse. *Vet Record*. 159:530-532.
7. Grosche A, Ellenberger C, Uhlig A, Schusser GF (2005): Spezielle Diagnostik bei einem Pferd mit Cushing-Syndrom und Krankheitsverlauf während der Therapie mit Pergolid. *Tierärztl Prax*. 33:114-121.
8. Held JP, Patton CS, Toal RL, Geiser DR (1985): Work intolerance in a horse with thyroid carcinoma. *JAVMA*. 187:1044-1045.
9. Hoppen H-O, Assmann G, Froin HR (2006): Endokrine Erkrankungen. In Dietz O, Huskamp B (Hrsg.): *Handbuch Pferdepraxis*. 3. Auflage, Enke Verlag, Stuttgart, 635-645.
10. Martens J, Rosenbruch M (1984): Hypophyseal adenocarcinoma in a horse. A case study. *Tierärztl Prax*. 12:354-358.
11. Ramiresz S, McClure JJ, Moore RM, Wolfsheimer KJ, Gaunt SD, Mirza MH, Taylor W (1998): Hyperthyroidism associated with a thyroid adenocarcinoma in a 21-year-old gelding. *J Vet Intern Med*. 12: 475-477.
12. Scharner D, Kappe A (2009): Einseitige Thyreoidektomie bei 5 Pferden mit Tumoren der Schilddrüse. *Pferdeheilkunde*. im Druck.
13. Sommer K (2003): Das Equine-Cushing-Syndrom: Entwicklung eines ACTH-Bioassays für die Ermittlung des biologisch-immunreaktiven Verhältnisses von endogenem ACTH in equinen Blutproben. Diss., Tierärztliche Hochschule Hannover.
14. Sponenberger DP, McEntee K (1983): Pheochromocytomas and ultimobranchial (C-cell) neoplasms in the bull: evidence of autosomal dominant inheritance in the Guernsey breed. *Vet Pathol*. 20:396-400.
15. Überreiter O (1957): Beitrag zur Diagnostik und Therapie der chirurgischen Krankheiten des Gehirns und seiner Häute. *Schweiz Arch Tierheilkd*. 99:51.
16. van der Kolk JH, Ijzer J, Overgaauw PA, van der Linde-Sipman JS (2001): Pituitary-independent Cushing's syndrome in a horse. *Equine Vet J*. 33:110-112.
17. van der Kolk JH, Heinrichs M, van Amerongen JD, Stoker RCJ, Jansen in de Wal L, van den Ingh TSGAM (2004): Evaluation of pituitary gland anatomy and histopathologic findings in clinically normal horses and horses and ponies with pituitary pars intermedia adenoma. *AJVR*. 65:1701-1707.

## Die *Strep. equi subsp. equi* assoziierten Myopathien beim American Quarter Horse

Lutz S. Goehring\*

Colorado State University, Fort Collins, Colorado, USA

Beim Quarter Horse sind während der letzten Jahrzehnte mehrere erbliche Myopathien und eine erbliche Form einer Myotonie beschrieben. Es handelt sich hierbei um die Polysaccharide Storage Myopathy (PSSM), welche weitgehend beim erwachsenen Pferd gesehen wird, um die Glycogen Branching Enzyme Deficiency (GBED) beim neugeborenen Fohlen und um die Hyperkalemic Periodic Paralysis (HyPP).

In den letzten Jahren wurden zu den bestehenden Myopathien noch einige andere beim Quarter Horse oder dem Western Horse (Paint, Appaloosa etc.) beschrieben, welche in der Mehrzahl der Fälle eine Assoziation mit einer Streptokokken-Infektion hatten. Am häufigsten handelte es sich hierbei um eine Infektion mit *Strep. equi subsp. equi*. In einigen Fällen wurden die Pferde mit einer Atemwegserkrankung vorstellig, jedoch konnten bei einer Trachealspülung nur „andere“ Streptokokken isoliert werden.

3 Formen können unterschieden werden:

1. Die akute Rhabdomyolyse,
2. eine Form der Purpura haemorrhagica mit infarktähnlichem Erscheinungsbild und
3. eine immunvermittelte Polymyositis.

Die **akute Rhabdomyolyse** kann gleichzeitig mit einer akuten Druse auftreten, das heißt gleichzeitig mit einer Adenopathie der mandibulären Lymphknoten und/oder einer Luftsackvereiterung. Am häufigsten sind Pferde < 7 Jahren betroffen. Das Blutbild zeigt eine Neutrophilie und Globulinämie, einen Anstieg des Fibrinogens und eine deutliche Erhöhung der muskelspezifischen Enzymaktivität (CK 100 000–500 000 IU/L). Die epaxiale und Glutaeusmuskulatur fühlt sich hart an und ist schmerzhaft geschwollen. Häufig kommt es zum akuten Festliegen und zur Euthanasie dieser Pferde. Bei der Pathologie werden blasse oder nekrotische Muskelbäuche vorgefunden. Man vermutet ein toxämisches Schocksyndrom als Ursache mit ausgiebiger proinflammatorien Zytokinämie. Alternativ wird an eine Bakteriämie mit Vermehrung der Bakterien im Muskelgewebe gedacht, wobei die Toxine örtlich produziert werden und direkt Schaden anrichten. Bei alleinigem Verabreichen von intravenösem Na-Penizillin kann es zur schnellen Verschlechterung des Patienten kommen. Es wird empfohlen diese Pferde zunächst mit Antibiotika zu behandeln, welche die bakterielle Eiweissynthese unterbinden (Rifampicin, Doxycycline, TMS) und dann, nach Stabilisierung, diese Patienten mit Penizillinen zu behandeln.

Für eine gute Analgesie ist das alleinige Verabreichen von NSAIDs oftmals nicht ausreichend. Lidocain- und Ketamin-CRI sowie Kortikosteroide werden eingesetzt (Sponseller *et al.* 2005).

---

\* lgoehrin@lamar.colostate.edu

Bei der **Purpura haemorrhagica** (Morbus maculosus) als Folge einer *S. equi subsp. equi* Infektion kommt es in 5–10 % aller Purpura-Fälle nach unseren Erkenntnissen und Patientenangebot zu einer Myopathie. Es handelt sich hierbei nicht um eine generalisierte Myopathie, sondern um örtliche Infarkte in den großen Muskelgruppen der Kruppe, des Rückens und der Vorderhand. Diese Pferde, nicht ausschließlich vom Typ des American Quarter Horse, zeigen oftmals eine sehr schmerzhaft Lahmheit, lokale Gliedmaßenschwellung und Muskelsteifheit. Sehr fokal und sehr schmerzhaft kann ein harter Muskel(bauch) palpiert werden. Das Ultraschallbild zeigt echoarme Läsionen. Normal erscheinende Muskelgruppen sind nicht schmerzhaft. Das Bild dieser infarktiven Purpura stimmt mit dem Schoenlein- Henoch Purpura-Bild beim Menschen überein.

Das Blutbild zeigt eine Neutrophilie, Hyperglobulinämie, (Thrombozytopenie), einen Titeranstieg gegen das *Strep.-equi-subsp.-equi*-M-Protein und eine Erhöhung der muskelspezifischen Enzymaktivität (CK 50 000–300 000 IU/L). Bei der Pathogenese spielen IgA-Immunkomplexe eine wichtige Rolle, da diese einerseits das M-Protein binden, gleichzeitig aber auch die Komplementkaskade aktivieren. Eine Muskelbiopsie zeigt eine leukozytoklastische Vaskulitis mit einer akuten, koagulativen Nekrose im Muskel.

Aggressive Behandlung mit Kortikosteroiden ist indiziert (Dexamethasonphosphate: 0,1–0,2 mg/kg über mehrere Tage, dann ausschleichen über Wochen hinweg (Kaese *et al.* 2005)).

Pferde mit einer **immunvermittelten Polymyositis**, die meisten davon sind junge (< 5 Jahre) Quarter Horses, werden häufig wegen Husten oder einer Erkrankung der Luftwege vorgestellt. Die Befunde einer Untersuchung der Atemwege sind meistens nur geringgradig, und bei genauer Beobachtung dieser Patienten fällt jedoch eine gewisse Steifheit in der Bewegung auf. Eine Harnprobe kann positiv sein auf Myoglobin, und die muskelspezifische Enzymaktivität ist im Durchschnitt geringgradig bis mittelgradig erhöht (CK < 50 000 IU/L). Das auffälligste Erscheinungsbild dieser Erkrankung ist die rasche Muskelatrophie der Kruppen- und Hinterhandmuskulatur, welche einem Hinwegschrumpfen der Muskelmasse gleichkommt.

Die Diagnose wird über eine Muskelbiopsie gestellt, wobei es lokal zu einer lymphozytären Vaskulitis mit perivaskulärem Cuffing kommt sowie zu einem lymphozytären Infiltrat in das Muskelgewebe. Das Infiltrat und die Vaskulitis sind regional mit den betroffenen Muskelgruppen assoziiert und nicht mit einer diffus generalisierten Myopathie aller Muskelgruppen. Die Therapie besteht aus der Verabreichung von Penizillinen und Kortikosteroiden (ausschleichend über die Dauer eines Monats), und die Prognose ist aussichtsreich (Lewis *et al.* 2007).

## Literatur

1. Kaese HJ, Valberg SJ, *et al.* (2005): "Infarctive purpura hemorrhagica in five horses." J Am Vet Med Assoc 226(11): 1893-8, 1845.
2. Lewis SS, Valberg SJ, *et al.* (2007): "Suspected immune-mediated myositis in horses." J Vet Intern Med 21(3): 495-503.
3. Sponseller BT, Valberg SJ, *et al.* (2005): "Severe acute rhabdomyolysis associated with Streptococcus equi infection in four horses." J Am Vet Med Assoc 227(11): 1800-7, 1753-4.

## New aspects of insect hypersensitivity in the horse

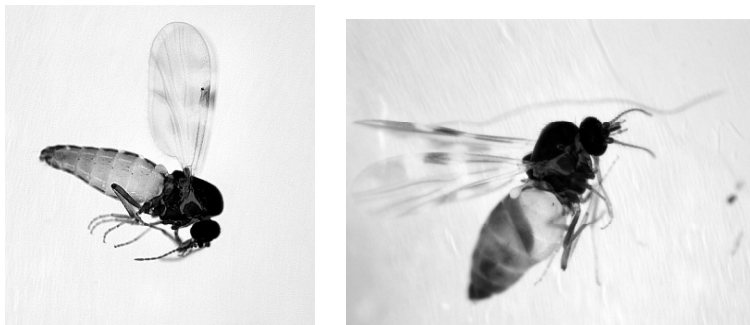
**Marianne M. Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan\***

Department of Equine Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Utrecht University, The Netherlands

### Introduction

The equine population of the Netherlands comprises about 400,000 horses and ponies of 27 different registered breeds. Insect bite hypersensitivity (IBH), also named *Culicoides* hypersensitivity, sweet itch or summer eczema, is a significant problem with somewhat between 8 and 18 % of the equine population showing signs. This suggests that at least 30,000 horses in the Netherlands alone may suffer from IBH. The prevalence of the condition varies in the rest of Europe from 2.8 % in the United Kingdom to 29 % in Germany, while in Australia a prevalence of 32 % has been reported. Nowadays, the incidence of the disease seems to be increasing significantly, which may be related to the global warming and the reduced use of insecticides in agriculture.

IBH is a result of type I (immediate and late phase) and type IV (delayed) hypersensitivity to antigens (presumably salivary) from numerous *Culicoides* and *Simulium* species, *Stomoxys calcitrans* and, possibly, *Haematobia irritans*. There are over 800 species of *Culicoides*, worldwide. The midges are 1.5-5 mm long. The females feed on both humans and animals. *Culicoides* lay eggs in damp marshy soils or in decaying organic matter near water. The midges' dispersal capacity is low: the adults usually only fly a few hundred meters. Their life cycle can only be completed if the ambient temperature is > 5° C. In the Netherlands therefore, IBH is a seasonal condition. There is much more interest in *Culicoides* species now as these midges are also the vectors of Blue Tongue Disease and African Horse Sickness (AHS).



*Culicoides obsoletus* before and after blood suckling

IBH affects many horse breeds, animals of different age, and either sex. Clinical evidence strongly suggests that the disorder has familial and genetic predispositions.

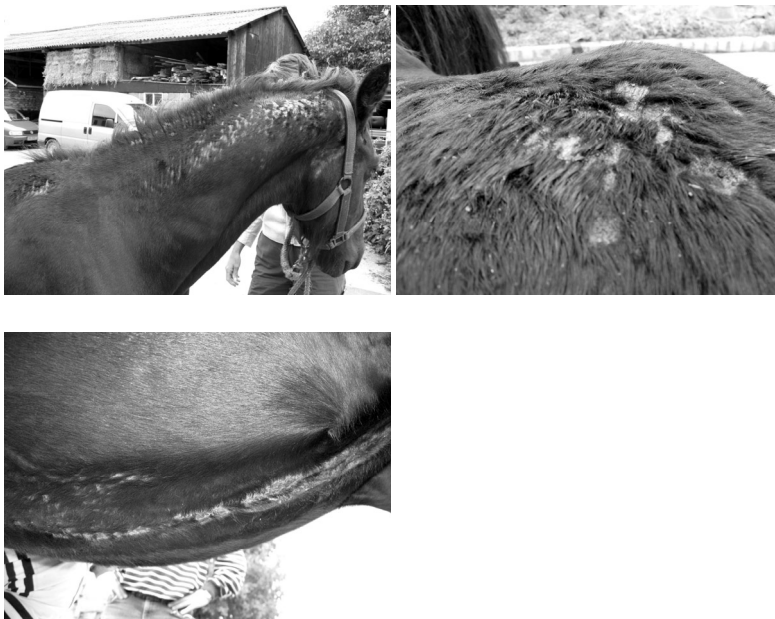
---

\* m.sloet@uu.nl

The condition typically worsens with age. Affected horses usually show one of three patterns of skin disease:

- dorsal distribution (pruritus, with or without crusted papules, usually beginning at the mane and base of the tail)
- ventral distribution (pruritus, with or without crusted papules, beginning on the ventral thorax and abdomen, axillae and groin)
- combinations of the above

Self-trauma and chronicity lead to excoriations (erosions, ulcers), variable hair loss (hypotrichosis, alopecia), lichenification and pigmentary disturbances (melanoderma, melanotrichia). Secondary bacterial infections are not uncommon.



Dorsal and ventral distribution of sweet itch lesions

The diagnosis is based on a typical history, physical examination, elimination of other conditions and the response to insect control. However, an objective diagnostic method is urgently needed.

There is no consistently effective treatment except prevention of contact between horse and insects. Indoor confinement (no contact with insects) and pastures with electrical fences (prevention of rubbing) are effective, but have significant welfare implications.

### Studies in the Netherlands

In 2004 in the Netherlands, horse owners, stud books, veterinarians, animal welfare groups and research institutes requested increased urgency in investigating the disease, focussing on incidence, diagnosis, genetic predisposition, therapy and prevention. Utrecht University and Wageningen University received a grant to study insect hypersensitivity, in collaboration with several studbooks. In 2008 a grant from STW (Technology Foundation of the Netherlands) was also obtained.

The studies performed up to the present time include:

- Intradermal tests

In 2004 an intradermal test with a *Culicoides nubeculosus* extract (Greer Laboratories, Lenoir, USA) was performed in April in 9 pairs of horses (each pair consisting of one animal with IH and one control). All horses were injected with different concentrations of the allergen (*Culicoides nubeculosus*) and positive and negative control solutions (histamine and buffer respectively). The resulting wheals were measured at 30 minutes, 4, 24 and 48 hours. There was no statistical significant difference between the affected cases and the control horses. A possible explanation for these results is that the *Culicoides* species represent in the antigen solution was not the correct one for the Netherlands, as different species may be involved. In 2002 results were published from an intradermal skin test with *Culicoides variipennis* in Austria, and these results were also disappointing.

- Harvesting indigenous ‘midges’

In 2005-2006 a new study was instigated in which we trapped midges by placing horses/ponies under a large mosquito tent for 1 hour. The insects remaining in the tent were harvested and identified. The large majority of *Culicoides* were found to be *C. obsoletus* (Meigen) (94.1 %), in addition a smaller number was *C. pulicaris* (Linnaeus) (5.81 %), *C. stigma* (Meigen) (0.06 %) and a single *C. vexans* (Staeger) (0.03 %) were identified. .



Mosquito tent trap

- Formulation of ‘local’ *Culicoides* mixture

A whole body extract of the local (collected) *Culicoides* species was made and was used at a 1:1000 w/v concentration in an intradermal test. Reliable results were obtained in 10 pairs of horses (each pair: one IBH horse and one control horse). This test therefore supports the clinical diagnosis of equine insect hypersensitivity.

- Dutch *Culicoides* extracts of different species

Using around 50,000 midges, three different whole body extracts (*C. obsoletus* non-blood-fed, *C. obsoletus* blood-fed and *C. pulicaris*) were formulated in two different concentrations (1:1000 w/v and 1:5000 w/v). These were used to investigate whether there is a difference in response to the intradermal test in horses suffering from IBH compared to unaffected ones. Again 20 horses were used in the same fashion as previously described. All horses were required to have remained at their current location for at least one year. Horses were not sedated for the test. The wheal diameter (in mm) and firmness of the injection sites were evaluated 30 minutes, 1 hour, 4 hours and 24 hours after the injection. The most reliable responses were achieved at 1 and 4 hr; at these times there was a significant difference in response between the IBH horses and the control horses to all of the

extracts. However, there was no clear difference between the individually different extracts (*C. obsoletus* non-blood-fed, *C. obsoletus* blood-fed and *C. pulicaris*).

- IBH as sentinel for African Horse Sickness (AHS)

As *Culicoides* spp. are also vectors for AHS, we performed a study for the Dutch Government to investigate geographically where the highest *Culicoides* spp. population were to be found. The aim of this study was to identify by mapping the appearance of IBH throughout the country patterns of spread of *Culicoides* species throughout the Netherlands. This study showed that our coastal areas were identified as low risk areas for IBH and 'Noord-Brabant' and 'Limburg' were at higher risk for both horses and ponies. The "Achterhoek" and "Twente" regions were a higher risk area for ponies only.

- Control of IBH by dietary supplement

The effects on the severity of IBH of a dietary powder supplement containing vitamins and amino acids with a solution containing polypeptides and vitamins in natural oil (Hypo-ex-cema®) was evaluated in a double blind placebo controlled study. In the initial trial in September-November 2008 we found no significant difference between the powder treated and placebo groups (n=50). The study has been repeated between April and June 2009. The results were not available on submission of this abstract.

## Future

At present several studies on IBH are underway. We are investigating the genetic background of individual horses with IBH to establish genetic basis that might be used to limit the disease through breeding programs. We are carrying out further studies on the sensitivity and specificity of intradermal skin testing. We are also attempting to develop a reliable 'blood test' for IBH. We are trying to assess the effectiveness of various therapeutic interventions under field conditions and researching the specific behavioural and feeding activities of the various species of *Culicoides*.

## Conclusion

IBH is a serious welfare problem worldwide and our primary aim is to develop reliable blood and skin tests and to find a usable genetic marker. We hope that the positive results of the intradermal test will make future experiments with desensitisation of horses and ponies with IBH more successful.

## Selected references

1. De Raat IJ, Van den Boom R, Van Poppel M, Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan MM (2008): The effect of a topical insecticide containing permethrin on the number of *Culicoides* midges caught near horses with and without insect bite hypersensitivity in the Netherlands. Tijdschr. Diergeneesk. 133, 838-842.
2. Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan MM, van Poppel M, de Raat IJ, van den Boom R, Salvemoul HFJ (2009) Intradermal testing of horses with and without insect bite hypersensitivity in the Netherlands using an extract of native *Culicoides* species. Accepted Vet. Dermatology.
3. Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan MM (2006): Advances in diagnosis and management of *Culicoides* hypersensitivity. British Equine Veterinary Association Annual Congress, Birmingham, UK, September 13-16, 176-177.

4. Van den Boom R, Ducro B, Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan MM (2008): Identification of factors associated with the development of insect bite hypersensitivity of horses in The Netherlands. Tijdschr. Diergeneesk. 133, 554-559.
5. Van der Rijt R, Van den Boom R, Jongema Y, Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan MM (2008): Culicoides species attracted to horses with and without insect hypersensitivity in the Netherlands. Vet J. 178, 91-97.



## Physiologische Grundlagen der körperlichen Belastung

### Gotthold Gäbel\*

Veterinär-Physiologisches Institut, Universität Leipzig

#### Allgemein

Das Pferd ist seit jeher an körperliche Belastungen hervorragend angepasst. Die prädisponierenden Eigenheiten sind zudem in den letzten Jahrhunderten durch Domestikation und genetische Selektion spezifisch je nach Nutzungszweck in Richtung Kraft, Geschwindigkeit oder Ausdauer akzentuiert worden. Dies bedeutet aber, dass – im Gegensatz zum humanen Sportler – durch Training die individuelle Leistungsbreite weniger gut ausgereizt werden kann. So zeigen z.B. im Rahmen eines aeroben Trainings die Vitalkapazität des Atmungstrakts und auch das Herzminutenvolumen beim equinen Athleten kaum Trainingsanpassungen, wohingegen diese Parameter gerade beim humanen Athleten stärkeren trainingsbedingten Änderungen unterworfen sind.

Die Überlegenheit des Pferdeathleten resultiert u. a. aus den größeren intramuskulären Speichern von Energie, insbesondere Glykogen, dem hohen mitochondrialen Volumen des Skelettmuskels und der beträchtlichen Sauerstofftransportkapazität des Blutes. Die hohe Leistungsfähigkeit zeigt sich integral in dem Parameter der maximalen Sauerstoffaufnahmekapazität. Diese ist etwa 2,6-fach größer als die von gleich schweren Rindern und auf Basis des Körpergewichts (KGW) ist sie etwa 2,5- bis 3-mal so hoch wie die von humanen Athleten (Tabelle 1).

**Tabelle 1:** Kardiovaskuläre Antworten auf aerobe Dauerbelastung beim equinen und humanen Athleten (Daten aus bzw. berechnet nach Zintl & Eisenhut 2004; Boutellier & Ulmer 2007; Poole & Erickson 2008)

Parameter	Ruhe	Belastung	Steigerungsrate
<b>Pferd</b>			
Frequenz (Schläge/min)	30	210–250	7–8
Schlagvolumen (l)	1,0	1,7	1,7
Minutenvolumen (l/min)	30	240–425	8–13
Hämoglobin (g/dl)	13	17–24	1,3–1,6
O <sub>2</sub> -Aufnahme (ml/min/kg)	2–4	160–220	40–110
<b>Mensch</b>			
Frequenz (Schläge/min)	45	190–200	4,2–4,4
Schlagvolumen (l)	0,1	0,2	2
Minutenvolumen (l/min)	4,5	38–40	8–9
O <sub>2</sub> -Aufnahme (ml/min/kg)	4	50–90	13–23

#### Herz

Der Energie- bzw. Glykogengehalt des Skelettmuskels ist so hoch, dass er i. d. R. die Kapazität der respiratorischen und kardiovaskulären Systeme übersteigt, Sauerstoff zur Verfügung zu stellen. Dies

\* gaebel@vetmed.uni-leipzig.de

bedeutet, dass die Sauerstoffanlieferung über Atmung/Herz-Kreislauf den limitierenden Faktor für die ATP-Produktion in der Muskulatur darstellt. Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, dass das Herzminutenvolumen beim equinen Athleten um den Faktor 8–13 gesteigert werden kann und damit der Muskulatur effizienter den Sauerstoff zuführt als dies beim humanen Athleten der Fall ist. Voraussetzung hierfür ist u. a. das hohe relative Gewicht des Pferdeherzens (0,7–1,1 % des KGW), beim Menschen liegen die Werte wesentlich niedriger (ca. 0,5 % des KGW; Poole & Erickson 2008).

### **Training und Herzminutenvolumen**

Die Steigerung des Herzminutenvolumens ist ein zentraler Trainingsansatz beim humanen Ausdauersportler. So kann ein hoch aerob trainierter humaner Sportler das maximale Herzminutenvolumen im Vergleich zum untrainierten um etwa 200 % steigern (Tomasits & Haber 2005). Dies wird verursacht durch Zunahmen: a.) des Schlagvolumens infolge einer Herzhypertrophie, b.) der Kontraktionskraft des Herzens und c.) der diastolischen Füllung des Herzens (Preload) infolge eines erhöhten Plasmavolumens. Auch beim trainierten Pferd können Steigerungen des Herzminutenvolumens infolge des Trainings beobachtet werden. Diese liegen aber im wesentlich geringeren Bereich (ca. 10 %, Poole & Erickson 2008).

### **Blut**

Je mehr Sauerstoff das Blut aufnehmen kann, umso effektiver ist seine Transportkapazität. Beim Pferd ist – wie beim Hund – die Milz als besonderes Speicherorgan für Erythrozyten ausgebildet. Tabelle 1 zeigt die nach Aktivierung der Speicher erreichten Steigerungen in dem Hämoglobingehalt des Blutes. Die Erhöhung der Transportkapazität wird zusätzlich noch unterstützt durch den Bohr-Effekt, d.h. einer besseren Sauerstoffabgabe vom Hämoglobin ins arbeitende Gewebe infolge der hier herrschenden erhöhten Temperatur bzw. des erniedrigten pH-Wertes.

### **Training und Blut**

Anders als bei einem humanen Sportler sind trainingsbedingte Steigerungen des maximalen Hämatokrits (HK) bzw. des maximalen Hämoglobingehalts beim Pferd wesentlich weniger ausgeprägt. Diese Steigerungen können zudem dadurch überdeckt werden, dass durch die trainingsbedingte Zunahme des Plasmavolumens ein „Verdünnungseffekt“ auftritt, der den HK senkt.

### **Atmungsstrakt**

Der Atmungsstrakt kann über 2 verschiedene Wege auf einen erhöhten Bedarf reagieren. So kann die Atemzugtiefe und/oder die Atemfrequenz gesteigert werden. Während bei humanen Sportlern die Strategien je nach Individuum und je nach Art der Belastung stark variieren, ist diese Variabilität beim equinen Sportler nicht zwingend gegeben. Infolge der mechanischen Kräfte bei der Fußung wird der Magen-Darm-Trakt abgebremst bzw. beschleunigt und der Brust-Halsbereich verengt bzw. erweitert. Dieser Wechsel von Be- bzw. Entlastung des Brustkorbs zwingt dem Tier vor allem im Galopp die Frequenz von In- und Expiration auf. So tritt im Galopp i. d. R. eine 1:1-Kopplung zwischen Schritt- und Atemfrequenz auf. Bei hohen Schritt- und damit Atemfrequenzen kommt es zu

einer verringerten Atemzugtiefe. Eine geringere Atemzugtiefe bedingt automatisch eine geringere Belüftung der Alveolen (fixer Anteil der Totraumbelüftung!), was die Effizienz der Ventilation minimiert. Neben den Limitierungen in der Ventilation können auch die zuführenden Atemwege den Gasaustausch erschweren. So ergaben Berechnungen von Marlin & Nankervis (2002), dass bei maximaler Belastung die extrathorakalen Luftwege etwa 90 % des gesamten Atemwegswiderstandes während der Inspiration ausmachen. Dies ist u. a. darin begründet, dass das Pferd ein obligater Nasenatmer ist und durch die anatomischen Besonderheiten auch der Larynxbereich einen relativ hohen Widerstand hat. Gegenregulativ kommt es unter Belastung durch den Einfluss des Sympathikus zur Dilatation der Atemwege, was die Probleme der Atemwegswiderstände zum Teil minimiert.

### Training und Atmungstrakt

Im Gegensatz zum humanen Athleten kann die Vitalkapazität des equinen Atmungstraktes nicht durch Training gesteigert werden. Aus diesen Gründen wird von Ainsworth (2008) und anderen Autoren das Atmungssystem als das die Höchstleistung hauptsächlich limitierende System beim Pferdeathleten angesehen. Trainingseffekte in der Atmung liegen in einer Stärkung der Atemmuskulatur und in einer Verbesserung der Atemökonomie.

**Tabelle 2:** Berichtete Trainingseffekte auf die Muskulatur (nach Rivero 2007)

Veränderungen in:	Trainingsziele, Stimulierung		
	Ausdauer	Stärke	Geschwindigkeit
<b>Morphologie</b>			
Faserhypertrophie	-	+++	+
Kapillarisierung	+++	<->	<->
Mitochondrienvolumen	+++	<->	<->
<b>Metabolismus</b>			
Enzyme des aeroben Stoffwechsels	+++	<->	<->
Enzyme des anaeroben Stoffwechsels	<->	<->	+++
Glykogengehalt	+++	<->	<->
Pufferkapazität	+	<->	+++
<b>Faserumwandlung</b>			
Verhältnis IIa/IIx	+	<->	---
Verhältnis I/IIa	+	<->	---
Verhältnis IIa/I	-	<->	+++

+++ und ---: primärer Anteil (positiv und negativ) an der entsprechenden Charakteristik; + und -: sekundärer Anteil an der entsprechenden Charakteristik; <->: kein Anteil an der entsprechenden Charakteristik

## Muskulatur

In der Muskulatur werden die energiereichen Substrate (vor allen Dingen Glykogen und Fettsäuren) über die Wege der anaeroben und aeroben Glykolyse, der  $\beta$ -Oxydation, des Citratzyklus und der Atmungskette in Energie umgewandelt. Der hohe Glykogengehalt der Muskulatur und auch der hohe Mitochondrienanteil der Muskulatur bedingen, dass die Substratanlieferung unter aeroben Bedingungen für die Leistungserbringung nicht limitierend ist. Daher steht bei der Leistungssteigerung der Muskulatur nicht die Versorgung, sondern die Entsorgung im Fokus. So fallen im Rahmen der Muskeltätigkeit Metaboliten (vor allen Dingen Laktat) an bzw. verschiebt sich die Elektrolytbilanz (vor allen Dingen Kalium), was zu einer Ermüdung der Muskulatur führt. Eine Dauerleistung kann wiederum nur erbracht werden, wenn die Ermüdung des Muskels verhindert bzw. hinausgezögert wird. Dabei sind die verschiedenen Muskelarten unterschiedlich ermüdbar. Muskulatur besteht aus verschiedenen Muskelfasern, die als Typ I, IIA und IIX bezeichnet werden. Typ-I-Fasern haben vor allen Dingen oxidativen Stoffwechsel (Fettsäuren und Glykogen) und sind daher wenig ermüdbar und ideal für die Erbringung von Dauerleistungen. Demgegenüber erfordert eine Sprinter- bzw. Springleistung einen hohen Anteil von Typ-II-Muskeln, die glykolytische Aktivität haben und mehr Kraft entwickeln, aber schneller ermüdbar sind.

## Training und Muskulatur

Neben den biochemischen Eigenschaften (Enzymausstattung, Glykogengehalt und Pufferung) können durch Training auch Veränderungen in der morphologischen Zusammensetzung induziert werden. Allerdings ist zu betonen, dass je nach Trainingsmethode unterschiedliche Eigenheiten des Muskels moduliert werden (Tabelle 2).

## Erfassung der Leistungsfähigkeit

Um die Leistungsfähigkeit zu erfassen, können verschiedene Parameter herangezogen werden, die sich allerdings in der Genauigkeit der Aussage und/oder der Einfachheit der Applikation stark unterscheiden. Grundsätzlich gilt, dass bei allen Parametern nur eine streng definierte Belastung einen Vergleich zwischen den Tieren bzw. die Erfassung der Leistungsverbesserung durch Training gewährleistet. Das pauschale und beste Maß für die aerobe Leistungskapazität des Organismus ist die maximale Sauerstoffaufnahme ( $VO_{2max}$ ). Die Erfassung der Sauerstoffaufnahme ist allerdings durch die Verwendung der Atemmaske und die Applikation der verwendeten Techniken relativ aufwendig. Einfacher zu messende, aber in ihrer Aussage begrenztere Parameter, sind Herzfrequenz und Laktatkonzentration im Blut. Die Herzfrequenz lässt unmittelbar auf die jeweilige Belastungsintensität schließen. Beim humanen Sportler kann die langfristige Veränderung der Herzfrequenz bei definierter Belastung darüber hinaus gute Aussagen über die Trainingsfortschritte geben. Dies hängt damit zusammen, dass trainingsbedingt das Schlagvolumen des Herzens zunimmt, was zu einer Abnahme der Herzfrequenz bei definierter Belastung führt. Da beim equinen Athleten Trainingseffekte auf das Schlagvolumen des Herzens wesentlich geringer sind, sind trainingsbedingte Veränderungen in der Herzfrequenz nur eingeschränkt aussagekräftig.

Um den metabolischen Status des Tieres zu erfassen, kann die Laktatkonzentration im Blut gemessen werden. Bei stufenweise erhöhter Belastung nimmt die Laktatkonzentration im Blut zunächst nur leicht zu, steigt aber ab einer gewissen Belastung exponentiell an. Als  $V_4$  ist die

Geschwindigkeit des Tieres definiert, bei der eine Laktatkonzentration im Blut von 4 mmol/l erreicht wird (entsprechend werden auch V<sub>2</sub> etc. verwendet). Dieses wird oft als Schwelle zwischen anaerober und aerober Belastung angesehen. Es ist zu betonen, dass es im physiologischen Sinne eine Schwelle zwischen anaerober und aerober Leistung nicht gibt. Bei jeder Belastung werden zumindest in der initialen Phase sowohl anaerobe und aerobe Stoffwechselwege zur Energiebereitstellung herangezogen.

Neben der Erfassung der Laktatkonzentration können auch die Hämatokritwerte bzw. die Konzentration bestimmter Hormone identifiziert werden, um z.B. das sogenannte „Übertraining“ einzugrenzen. Alle diese Parameter reflektieren für sich genommen aber nur einen kleinen Ausschnitt der Belastungsintensität bzw. des Trainingsfortschrittes.

### Literatur

1. Ainsworth DM (2008): Lower airway function: responses to exercise and training. In: Hinchcliff KW, Geor RJ, Kaneps AJ (Hrsg.): Equine Exercise Physiology - The Science of Exercise in the Athletic Horse. 1. Aufl., Edinburgh u. a., Elsevier, 193-209.
2. Boutellier U, Ulmer H-V (2007): Sport- und Arbeitsphysiologie. In: Schmidt RF, Lang F (Hrsg.): Physiologie des Menschen. 30. Aufl., Heidelberg, Springer, 928-52.
3. Marlin D, Nankervis K (2002): Exercise and training responses. In: Marlin D, Nankervis K (Hrsg.): Equine Exercise Physiology. 1. Aufl., Oxford, Blackwell, 73-164.
4. Poole DC, Erickson HH (2008): Cardiovascular function and oxygen transport: responses to exercise and training. In: Hinchcliff KW, Geor RJ, Kaneps AJ (Hrsg.): Equine Exercise Physiology - The Science of Exercise in the Athletic Horse. 1. Aufl., Edinburgh u. a., Elsevier, 212-45.
5. Rivero JL (2007): A scientific background for skeletal muscle conditioning in equine practice. J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med 54: 321-32.
6. Tomasits J, Haber P (2005): Das Herz. In: Tomasits J, Haber P (Hrsg.): Leistungsphysiologie – Grundlagen für Trainer, Physiotherapeuten und Masseur. 2. Aufl., Wien, Springer, 67-75.
7. Zintl F, Eisenhut A (2004): Sportbiologische Grundlagen zum Komplex Ausdauer. In: Zintl F, Eisenhut A (Hrsg.): Ausdauertraining: Grundlagen – Methoden – Trainingssteuerung. 6. Aufl., München, Wien, Zürich, BLV Verlagsgesellschaft mbH, 46-88.

## Modernes Pferdetraining

### Matthias Bojer\*

Institut für Natursport und Ökologie, Abteilung Reitsport, Deutsche Sporthochschule Köln, Deutschland

#### Trainingsmethoden

Wenn man den sportwissenschaftlichen Fortschritt und die Trainingsmethoden des Humansports mit den Trainingsmethoden im Pferdesport vergleicht, stellt man einen großen Nachholbedarf des Pferdesports fest.

Auch in den Gesprächen mit Kaderathleten des Pferdesports wird deutlich, dass das Training wenig gezielt auf sportwissenschaftlicher Basis stattfindet. Vielmehr orientiert man sich an den eigenen Erfahrungswerten und an den subjektiven Eindrücken. Vor ein paar Jahren begann die Abteilung Pferdesport der Deutschen Sporthochschule Köln mit der systematischen Analyse des Pferdesporttrainings.

Das Pferd als Sportler unterliegt den Einflüssen aus den Bereichen Ausdauer, Kraft, Schnelligkeit und Koordination. Diese bilden einen Komplex mit denen die Leistungsfähigkeit von Pferden aller Disziplinen beeinflusst werden kann.

Da die Ausdauer als Basis aller pferdesportlichen Disziplinen angesehen werden kann, entwickelte das Reitsportforschungsteam der Deutschen Sporthochschule ein Trainingsprogramm zur Verbesserung der Ausdauerleistungsfähigkeit für Pferde.

Ausdauer bezeichnet die Fähigkeit, eine bestimmte Leistung über eine möglichst lange Zeit durchhalten zu können, die Muskelarbeit auch bei eintretender Ermüdung aufrechtzuerhalten oder auch die Fähigkeit zur schnelleren Erholung in Zeiten niedriger Belastung oder in Trainings- bzw. Wettkampfpausen. Aus dem Humansport weiß man, dass Herzfrequenz- und Laktatmessungen die individuelle Leistungsfähigkeit widerspiegeln. Um diese sportartübergreifend feststellen zu können, wurde ein standardisierter Test entwickelt, der Aussagen über individuelle Leistungsfähigkeit auf unterschiedlichen Belastungsniveaus geben kann. Die Abteilung Pferdesport transferierte den sogenannten Feldstufentest aus dem Humansport in den Pferdesport. Hierbei ist es wichtig, den Sportler nicht zu unterfordern, aber auch nicht zu überfordern.



**Abb.1:**

Ausrüstung zur Herzfrequenzmessung während Aufwärm-, Wettkampf- und Erholungsphase

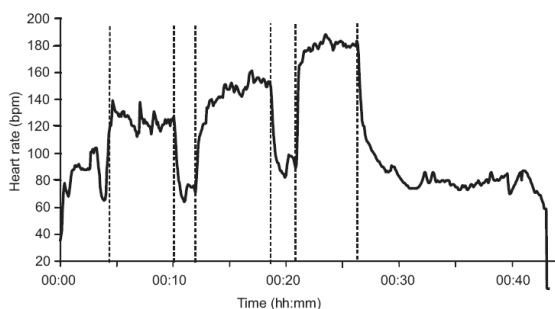
---

\* Bojer@athlet-pferd.de

## Feldstufentest

In Vorbereitung eines Feldstufentests wird eine feste Strecke abgemessen und markiert – vergleichbar mit der 400-m-Bahn eines Leichtathletikstadions. Des Weiteren werden Pulselektroden und Pulsuhr an Reiter und Pferd befestigt, die Brust zur späteren Blutabnahme rasiert sowie die Geschwindigkeit aus der Streckenlänge errechnet.

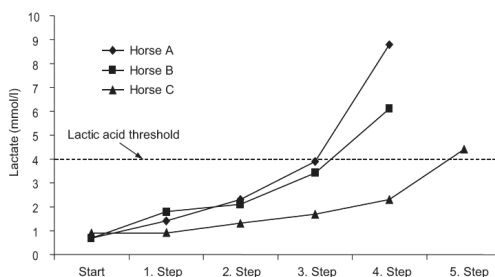
Die erste Stufe dient der Erwärmung des Pferdes. Nach ca. 5 Minuten wird das erste Mal Kapillarblut entnommen. Die Herzfrequenz wird während des gesamten Tests aufgezeichnet und immer wieder mit den errechneten Werten verglichen und ggf. durch den Reiter im richtigen Maß beeinflusst. Gestartet wird mit einem Tempo von ca. 220 m/Minute und dieses wird um 70 m/Minute gesteigert. Jede Stufe dauert 5 Minuten, nach deren Absolvierung erneut Kapillarblut entnommen wird. Die Anzahl der Stufen hängt maßgeblich von der vorhandenen Ausdauerfähigkeit des Testpferdes ab und muss individuell angepasst werden.



**Abb. 2:**  
Herzfrequenzen während eines Stufentests

## Ausdauerleistung

Aufgrund der Zusammenarbeit mit deutschen A- und B-Kaderathleten aus allen Disziplinen des Pferdesports konnten Bojer und Lütken feststellen, dass während eines Grand Prix Parcours der Puls des Pferdes deutlich über 200 Schläge/Minute steigt, aber auch dass Pferde unterschiedliche maximale Herzfrequenzen besitzen. So dass man einen weiteren Parameter zur Feststellung von Leistungsfähigkeit heranziehen sollte. Im Humansport bedient man sich der Laktatkonzentration im Blut. Das Laktat ist ein Abfallprodukt aus dem Energiestoffwechsel, welches bei zu hoher Konzentration die Muskelarbeit hemmen kann und somit zu einer verminderten Leistungsfähigkeit führt (Heck und Roskopf 1994). Je niedriger die Laktatkonzentration im Blut, desto besser ist der Trainingszustand des Athleten (Hollmann und Hettinger 1990). Aus der Humanforschung weiß man, dass die Leistung bei mehr als 4 mmol/l Laktat im Blut deutlich abnimmt.



**Abb. 3:**  
Laktatkonzentration während eines Stufentests

Zum Training der Ausdauerleistung belastet man den Organismus möglichst regelmäßig, über relative lange Zeitdauer in einer moderaten Belastungsintensität. Gerade zu Beginn sollte man das Ausdauertraining langsam von 1- bis 2-mal wöchentlich auf 5- bis 6-mal steigern. Gleiches gilt für die Dauer, welche von 10 Minuten auf bis zu 30 Minuten und mehr gesteigert werden kann. Die Intensität richtet sich dabei nach den Ergebnissen des Stufentests.

### Weitere Leistungsparameter

Neben der Ausdauerfähigkeit sollten auch Kraft, Schnelligkeit und Koordination Teil des Trainings eines Sportpferdes sein. Aus diesem Zweck hat die Abteilung Reitsport der Deutschen Sporthochschule sich neben der Analyse der Pferdefitness auch mit den Trainingsmethoden der einzelnen Leistungsparameter beschäftigt.

Kraft bedeutet entweder die Fähigkeit eine Masse zu bewegen oder einen Widerstand zu überwinden bzw. ihm entgegenzuwirken. Um die Kraftfähigkeit zu trainieren, muss man genau analysieren, welche Art von Kraft (Maximalkraft, Haltekraft, Schnellkraft, Sprungkraft, Kraftausdauer) benötigt wird. Generell muss die Muskulatur mit relativ hohen Widerständen belastet werden, um eine Adaptionswirkung zu generieren. Die klassischen Methoden sind versammelte Arbeit, Reiten am Berg oder Springtraining. Aus dem Humansport kennt man weitere Trainingsmöglichkeiten wie die des Zugwiderstandstrainings. Auf Basis dieses Trainings wurde eine sogenannte Kraftkutsche entwickelt, die es ermöglicht, aus einer relativ normalen Reitsituation hohe Kraftwiderstände mit einer aktiven Erholung zwischen den Kraftleistungen zu erzeugen. Man kann so die Reize individuell setzen und mit verschiedenen Muskelbeanspruchungen kombinieren.

Schnelligkeit bedeutet auf ein Signal maximal schnell zu reagieren bzw. eine Bewegung mit hoher Geschwindigkeit auszuführen. Ziel eines Schnelligkeitstrainings ist es, die Reizleitung des Nervensystems in der Muskulatur zu beschleunigen, die allgemeine Koordination sowie die bessere Abstimmung des Muskelapparates bei schnellen Bewegungen positiv zu beeinflussen. Schnelligkeitstraining beginnt man am besten mit einem gut aufgewärmten, aber noch nicht ermüdeten Pferd, welches vorerst nur Beschleunigungsritte auf festgelegter Strecke absolviert. Später kann man aus dem Stand oder Schritt in die maximale Geschwindigkeit starten.

Der am schwierigsten zu beurteilende Part der Leistungsbewertung, die Beweglichkeit, wurde bisher anhand einer kinematischen Analyse der Springtechnik von Spitzenpferden untersucht.

Die Pferdesportabteilung der Deutschen Sporthochschule hat ein breites Spektrum an Analysen und Trainingsmethoden für Pferde erforscht, entwickelt und erprobt. In Zukunft werden vor allem im Leistungsbereich diese Methoden verstärkt Berücksichtigung finden, um das Training der Pferde effizienter, gesünder und nachhaltiger zu gestalten.

### Literatur

1. Bojer, M. Und Schulz, T. (2001). Hämatologische Untersuchungen von Tierblut mit dem AC-T diff in der sportmedizinischen Forschung. In: Beckmann Coulter GmbH: In vitro (5), Krefeld, S. 52-53.
2. Clayton, H.M. (1991). Conditioning sport horses. Sport Horse publication. Mason. Canada.
3. Heck, H. und Roskopf, P. (1994). Grundlagen verschiedener Laktatschwellenkonzepte und ihre Bedeutung für die Trainingssteuerung. In: Stellenwert der Laktatbestimmung in der Leistungsdiagnostik (D.Clasing, H.Weicker und D. Bötting, eds.) Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, New York, S. 113-131.



4. Hodgson, D.R. und Rose, R.J. (1994). The athletic horse-principles and practise of equine sports medicine. WB Saunders Company.
5. Hollmann, W. und Hettinger, T.H. (1990). Sportmedizin-Arbeits- und Trainingsgrundlagen. 3. Auflage, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York.
6. Pozzo, R., Lütteken, K., Bojer, M. (2001) Kinematische Analyse der Springtechnik bei Spitzenreitern; 6. Symposium der dvs-Sektion Biomechanik Deites Vereinigung für Sportwissenschaft Kontanz.

## Diagnostische Möglichkeiten zur Leistungs- und Trainingsüberprüfung mithilfe der Messung von Herzfrequenz und Laktatkonzentration im Blut

**Arno Lindner\***

Arbeitsgruppe Pferd Jülich

Leistungsdiagnostik ist das Erkennen des individuellen Niveaus der einzelnen Komponenten einer Leistung, in unserem Fall der sportlichen Leistung (Röthig 1983). Zugegebenermaßen ist der beste Maßstab für die Leistungsfähigkeit eines Pferdes seine Ergebnisse in Wettkämpfen mit gleichwertigen Gegnern. Dieses Verfahren hat aber den Nachteil, dass es bei jungen und unerfahrenen Tieren nicht eingesetzt werden kann und auch bei erfahrenen Pferden nicht beliebig oft verwendbar ist, ohne das Pferd zu erschöpfen. Deshalb sind andere leistungsdiagnostische Verfahren, die früh genug und wenig beanspruchend genug eingesetzt werden können, von Interesse.

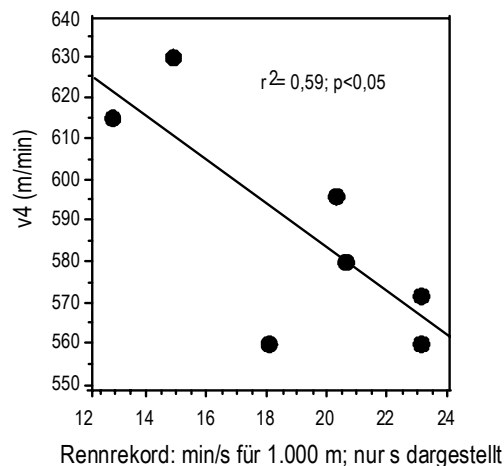
In der Praxis kann die Herzfrequenz vor, während und nach Belastung sowie die Laktatkonzentration im Blut nach Belastung gemessen werden (oder Plasma; allerdings ist die Laktatkonzentration hier bei Werten über 2 mmol/l höher als im Blut; Persson *et al.* 1995), um die aktuelle Leistungsfähigkeit von Pferden zu bestimmen, die im Trab- und Galopprennsport, in der Vielseitigkeit, im Fahren und in Distanzrennen starten (Lindner 1997). Mit denselben Variablen wird auch die Wirksamkeit des Trainings geprüft. Weniger bekannt ist allerdings, dass die Laktatkonzentration im Blut eine viel genauere Aussage als die Herzfrequenz bietet. Deshalb soll im Folgenden der Nutzen beider Variablen für die angegebenen Bereiche verglichen werden.

Die Blutlaktatkonzentration nach Belastung ist die am häufigsten als erfolgreich für die Leistungsdiagnostik von Pferden in der Literatur zitierte Variable, allerdings nicht als einzelner Wert nach Belastung, sondern indem Kennwerte der Laktat-Laufgeschwindigkeit-Beziehung berechnet werden (Lindner 2000). In der Regel ist dieser Kennwert die  $v_4$ . Die  $v_4$  bezeichnet die Geschwindigkeit, bei der graphisch oder rechnerisch 4 mmol/l Laktat in Blut vorhanden sind. Die Wahrscheinlichkeit, einen Wettkampf erfolgreich zu bestreiten, wird umso höher je höher die  $v_4$  ist.

Nur beim Trabrennpferd ist bisher mehrmals ein Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz bei Belastung und den Wettkampferfolgen festgestellt worden (Couroucé 1997; Leleu *et al.* 2004). Auch hier sind nicht einzelne Herzfrequenzen während und nach Belastung verwendet worden, sondern ein Kennwert der Herzfrequenz-Laufgeschwindigkeit-Beziehung: die  $v_{200}$  (Geschwindigkeit, bei der graphisch oder rechnerisch 200 Herzschläge/Minute vorhanden sind; auch  $v_{150}$  und  $v_{180}$  sind häufiger verwendete Kennwerte dieser Beziehung). Hervorzuheben ist, dass beim Distanzrennpferd eindeutige wissenschaftliche Ergebnisse zur Bedeutung der Herzfrequenz für die Leistungsdiagnostik fehlen, obwohl von vielen Akteuren in diesem Sport diese Variable als besonders bedeutend angesehen wird (Sloet 2004).

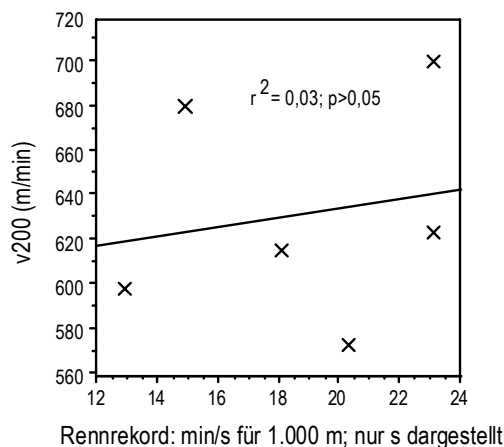
---

\* arnolindner@t-online.de



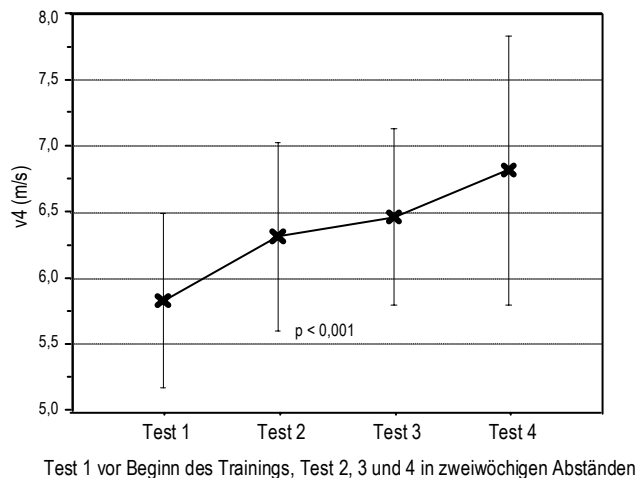
**Abb 1:** Beziehung zwischen der  $v_4$  von Trabrennpferden und deren Rennrekord (7 Pferde; Rekord in Minuten/Sekunden auf 1.000 Meter, nur die Sekunden dargestellt)

In den Arbeiten mit Trabrennpferden wurde gezeigt, dass die Herzfrequenz für die Leistungsdiagnostik einen geringeren Nutzen hat als das Laktat (Couroucé 1997; Leleu *et al.* 2004). Eigene Untersuchungen untermauern dies. In den Abb. 1 und 2 sind die  $v_4$  und  $v_{200}$  von 7 bzw. 6 Trabrennpferden (bei einem Pferd fiel die Herzfrequenzmessung aus) gegen deren Rennrekord aufgetragen. Der Rennrekord wird ausgedrückt als die schnellste Zeit, die ein Pferd zur Bewältigung eines Kilometers läuft. Eine gute Beziehung ist zwischen  $v_4$  und dem Rennrekord zu erkennen: Die schnelleren Pferde, die weniger Zeit zur Bewältigung eines Kilometers brauchen, haben die höheren  $v_4$ -Werte (Abb. 1). Dagegen gibt es keine Beziehung zwischen  $v_{200}$  und dem Rennrekord dieser Pferde (Abb. 2).

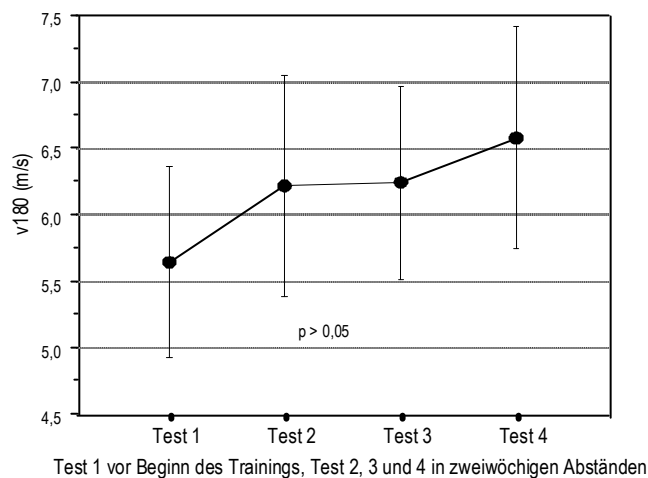


**Abb 2:** Beziehung zwischen der  $v_{200}$  von Trabrennpferden und deren Rennrekord (6 Pferde; Rekord in Minuten/Sekunden auf 1.000 Meter, nur die Sekunden dargestellt)

Es sind viele Arbeiten über die Wirkung des Trainings beim Pferd veröffentlicht worden. In der großen Mehrheit der Studien, bei denen die Wirkung des Trainings gleichzeitig mit der Herzfrequenz während oder nach Belastung und der Laktatkonzentration nach Belastung geprüft wurde, zeigt letztere häufiger und stärker als erstere, dass es eine Wirkung gegeben hat (Lindner 1997; Lewing 2001). Ein Beispiel aus eigenen Arbeiten soll diese Aussage verdeutlichen. Trilk *et al.* (2002) trainierten 6 Pferde über einen Zeitraum von 6 Wochen 3-mal pro Woche mit Belastungen von 45 Minuten Dauer bei der individuellen  $v_2$ . Während die  $v_4$  signifikant zunahm, war dies bei der  $v_{180}$  nicht der Fall, trotz des eindeutigen Trends (Abbildungen 3 und 4). Die Schwankungen zwischen den Ergebnissen aus den Belastungstests waren zu groß.

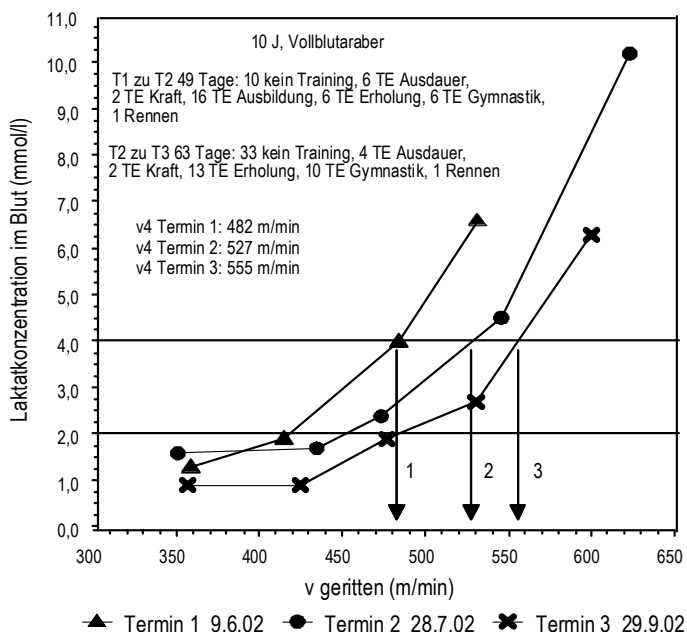


**Abb. 3:** Entwicklung der  $v_4$  von 6 Pferden während einer Trainingsstudie (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung; 3-mal je Woche 45 Minuten bei der individuellen  $v_2$ )

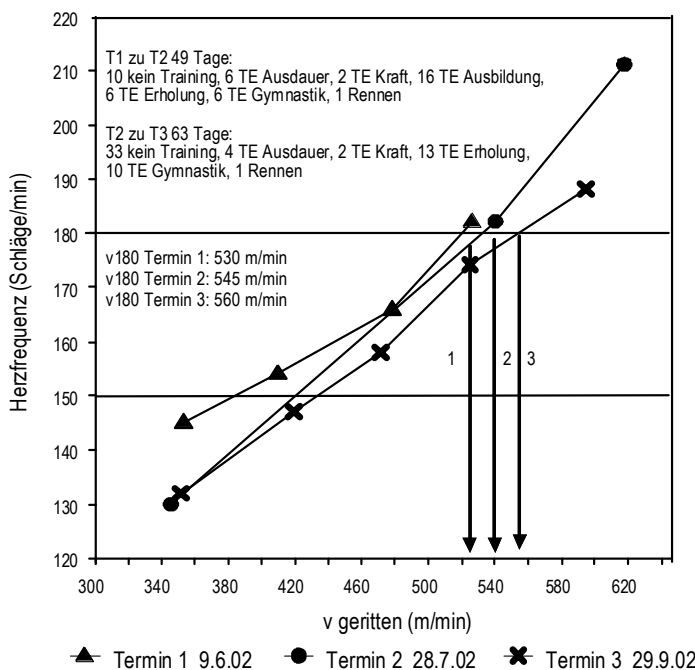


**Abb. 4:** Entwicklung der  $v_{180}$  von 6 Pferden während einer Trainingsstudie (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung; 3-mal je Woche 45 Minuten bei der individuellen  $v_2$ )

Als 3. Beispiel, um den Nutzen der Herzfrequenz und der Laktatkonzentration für die Leistungsdiagnostik besser beurteilen zu können, soll der Verlauf der  $v_4$  und der  $v_{180}$  von 2 Distanzrennpferden innerhalb einer Wettkampfsaison dargestellt werden.



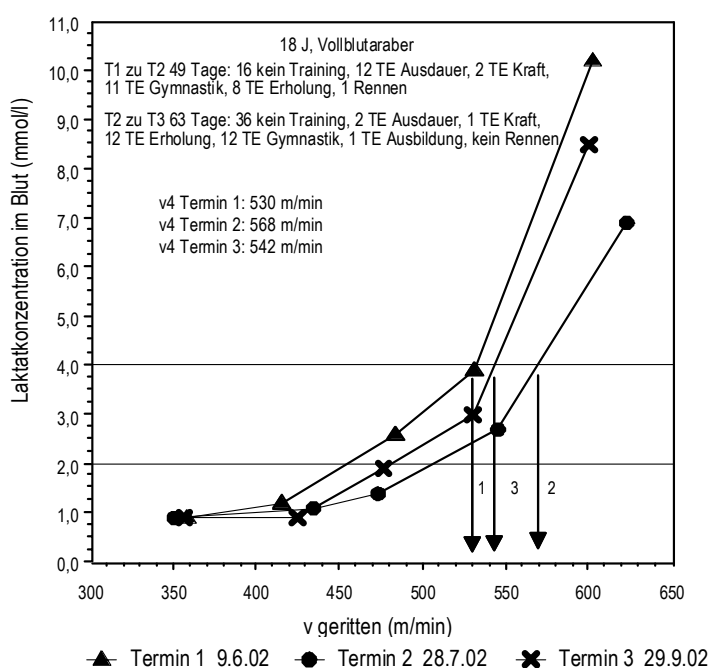
**Abb. 5:** Entwicklung der  $v_4$  eines Distanzrennpferdes im Verlauf einer Wettkampfperiode



**Abb. 6:** Entwicklung der  $v_{180}$  eines Distanzrennpferdes im Verlauf einer Wettkampfperiode

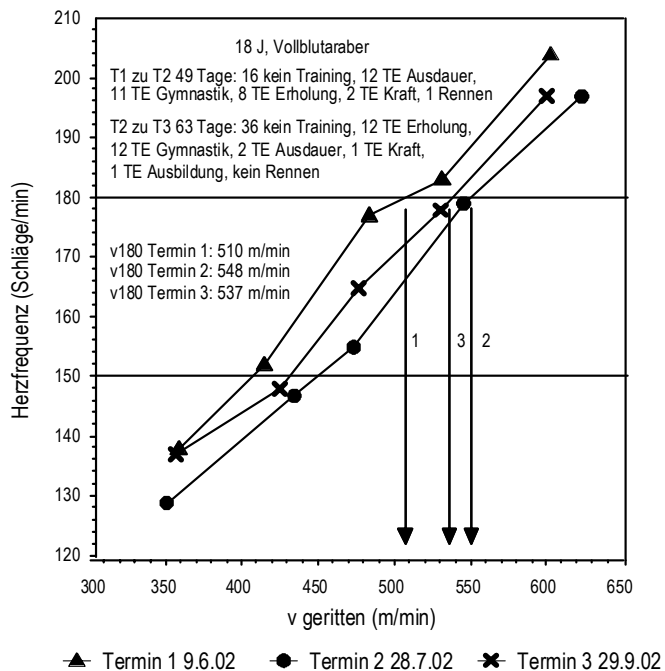
Bei Pferd 1 fällt auf, dass die Zunahme der  $v_4$  vom 1. und 2. Test (9. Juni zu 28. Juli) ausgeprägter ist als vom 2. und 3. Test (28. Juli zu 29. September; Abbildung 5). In der Abbildung sind die Tage ohne Training und die Tage mit Training für die unterschiedlichen Ziele zwischen den Tests dargestellt. Das unterschiedliche Ausmaß der  $v_4$ -Veränderung ist wohl hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass das Pferd zwischen den ersten beiden Belastungstests im Vergleich zu dem Zeitraum zwischen dem 2. und 3. Test viel häufiger trainiert wurde (je Zeitraum 80 % und 48 % der Tage mit Training im Vergleich zu 20 % und 52 % ohne Training). Die  $v_{180}$  nimmt im selben Zeitraum auch zu, aber deutlich weniger ausgeprägt (Abbildung 6). Zudem fällt die Zunahme zwischen den beiden Zeiträumen weitgehend gleich aus!

Das 2. Beispiel eines Pferdes macht die geringere Aussagekraft der Herzfrequenz im Vergleich zur Laktatkonzentration auch deutlich (Abbildungen 7 und 8).



**Abb. 7:** Entwicklung der  $v_4$  eines 2. Distanzrennpferdes im Verlauf einer Wettkampfperiode

Die  $v_4$  nimmt zwischen dem 1. und dem 2. Belastungstest zu (9. Juni bis 28. Juli), um dann zwischen Ende Juli und September wieder abzunehmen (Abbildung 7). Zwischen den ersten beiden Tests wurde an 67 % der Tage trainiert (inklusive einem Rennen), zwischen dem 2. und dem 3. Test dagegen nur an 43 % der Tage, wobei an den meisten der sogenannten Trainingstage Belastungen zur Gymnastizierung und zur Erholung des lahrenden Pferdes durchgeführt wurden. Die Abnahme der  $v_4$  im 2. Zeitraum ist also gut erklärbar. Betrachtet man nun die Entwicklung der  $v_{180}$ , dann stellt man fest, dass auch hier der Wert beim 3. Test unter dem Wert nach dem 2. Test liegt, aber der Rückgang deutlich weniger ausgeprägt ist als der  $v_4$ -Wert (-2,0 % zu -4,6 % für  $v_{180}$  und  $v_4$  jeweils).



**Abb. 8:** Entwicklung der  $v_{180}$  eines 2. Distanzrennpferdes im Verlauf einer Wettkampfperiode

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Herzfrequenz für die Leistungsdiagnostik einen geringeren Nutzen als die Laktatkonzentration hat.

## Literatur

1. Couroucé A (1997): Epreuve d'effort standardise de terrain appliquee au cheval trotteur. Tesis doctoral de la Universidad de Jean Monnet Saint Etienne, Frankreich.
2. Leleu C, Cotrel C, Barrey E (2004): Predictive interest of physiological and gait variables in French trotters. In: The Elite Race and Endurance Horse. Lindner A (Hrsg.). Arbeitsgruppe Pferd Verlag, Deutschland, 189-193.
3. Lewing C (2001): Ausdauertraining von Sportpferden bei unterschiedlicher Belastungsintensität und -dauer. Diss. Tierärztliche Hochschule Hannover.
4. Lindner A (1997): Laktat und Leistung beim Pferd. Lindner A (Hrsg.). Arbeitsgruppe Pferd Verlag.
5. Lindner A (2000): Use of blood biochemistry for positive performance diagnosis of sport horses in practice. Rev Med Vet 151:611-618.
6. Persson S G B, Essén-Gustavsson B, Funkquist P, Blanco Romero L (1995): Plasma, red cell and whole blood lactate concentrations during prolonged treadmill exercise at VLA4. Eq Vet J Suppl 18:104-107.
7. Röthig P (1983): Sportwissenschaftliche Lexikon. Verlag Karl Hoffmann, Schondorf.
8. Sloet M (2004): Does heart rate indicate the health status of endurance horses during competition? In: The Elite Race and Endurance Horse. Lindner A (Hrsg.). Arbeitsgruppe Pferd Verlag, 91-97.
9. Trilk J L, Lindner A, Greene H M, Alberghina D, Wickler S J (2002): A lactate-guided conditioning program to improve endurance performance. Eq Vet J Suppl 34:122-125.

## Supplements for the performance horse: Does it work?

**Jan E. Lindberg\***

SLU, Department of Animal Nutrition and Management, Uppsala (Sweden)

### Introduction

Most dietary supplements used to enhance the exercise performance capacity in horses can be classified to have ergogenic effects (Harris & Harris 2005; Geor 2006). This includes all substances (nutritional and pharmacological) that will increase or improve the capacity for work production or exercise performance. A nutritional ergogenic compound or element should have a nutritionally oriented function in the animal, and can comprise normal food components as well as specific substances, derived from normal food components, that are not classified as drugs.

### Feeding the performance horse

The performance in the equine athlete will be determined by genetic potential, exercise training and nutrition. An optimal nutrient supply is needed to achieve a high overall performance, maximal power output and stamina. A key to a high performance capacity is to have a well coordinated control and efficient use of the body energy providing systems in order to maximize energy production and utilization. This will require a long-term strategy with respect to both, the training and feeding regimes. An appropriate training regime has to include all aspects (biomechanical, psychological and physiological) that are specific to the expected performance. The equine muscle shows high plasticity with respect to its adaptation to varying energetic demands as a result of exercise training. It has been shown that specific training of the equine athlete has the ability to change muscle fibre-type composition and metabolic properties, as well as fibre size and capillarization within skeletal muscle (Voiton *et al.* 2007).

The feeding regime has to allow a proper body development and support a gradual increase in performance capacity, as a result of increased training, without any health related problems. Moreover, the feeding regime should allow muscle energy stores to be filled continuously and to support a rapid restoration of glycogen stores after depletion. Glycogen in muscle is utilized during most types of exercise. However, the extent of glycogen use will vary with the intensity of work. Moreover, glycogen utilization increases with increasing work intensity, being most pronounced during the first work bouts during interval work. In order to sustain muscle contraction beyond the first few minutes of exercise, horses rely on glycogen to sustain the anaerobic ATP production (Voiton *et al.* 2007). If glycogen stores have become depleted before exercise, this will decrease the anaerobic capacity during subsequent high-intensity work. In equines, a complete re-synthesis of muscle glycogen stores requires 48-72 h after exercise, irrespective of feeding a conventional diet or a diet high in easy-available carbohydrates (Geor 2006). The mechanisms underlying the slow glycogen replenishment after exercise in equines, as compared to humans, is still not well known (Voiton *et al.* 2007).

The potential performance enhancing effect of any dietary supplement has to assess in the context of the overall feeding, training and management regimes applied in each situation.

---

\* Jan-Eric.Lindberg@huv.slu.se



## **Ergogenic feeding strategies**

### Diet composition

The gastrointestinal tract of the horse is adapted to the continuous grazing of a fiber-rich diet. Through the well developed symbiosis with the hindgut microbiota, and its production of energy yielding substrates in the form of short-chain fatty acids (SCFA), it should be possible to provide the energy needs of most horses with a forage-only diet. However, due to poor nutritional quality, the most common feeding practise for performance horses world-wide today is to supplement the roughage part of the diet (hay, haylage, silage, straw) with a cereal-based concentrate feed. Concentrate-rich diets, traditionally fed to meet the increased energy requirements of the performance horse, are associated with a number of gastrointestinal disorders (such as colic and laminitis) that involve disturbances in the intestinal microbiota.

It was recently shown by Willing *et al.* (2009), that exercising horses fed a forage-only diet had greater microbial stability and a reduction in the faecal flora of lactic acid bacteria and members of the *Streptococcus bovis/equis* complex than those fed a conventional forage-concentrate diet. This indicates an opportunity to develop feeding strategies that support equine health and welfare, as well as performance.

### Supplemental fat

By feeding supplemental fat it is possible to increase the energy density of the diet, to reduce the amount of concentrate needed to meet the energy needs and to decrease the heat load coming from the diet as more of the digestible energy is coming from fat. This feeding strategy may be of particular interest for exercising horses with a high energy requirement and where the ordinary diet can't provide the energy needs.

It has been suggested that long-term feeding of supplemental fat to exercising horses will increase mobilization and speed of mobilization of free fatty acids (FA), increase speed of uptake into muscle of free FA, lower lactic acid production, have a glycogen-sparing effect and increase pre-exercise muscle glycogen levels (Harris & Harris 2005). However, there is a large variation in the effects reported in the literature from different studies and only a few show direct benefits on performance traits (Geor 2006). Most likely, a lot of the variations in reported effects of fat supplementation can be explained by diversity in the study protocols and the horses used.

### Supplemental carbohydrates

A continuous muscle glucose supply, via direct up-take from blood or from muscle glycogen stores, is crucial for all forms of exercise performance (Voiton *et al.* 2007). Moreover, low pre-exercise muscle glycogen content has been shown to be associated with decreased exercise performance in horses (Geor 2006). It is therefore of interest to manipulate diet carbohydrate composition in order to optimize glucose availability during exercise. An important and relevant issue in this context is whether this should be achieved through major changes in diet ingredient composition or if it should (and can) be achieved through dietary supplementation.

Standardbred trotters in race condition fed a forage-only diet can perform at a comparable level as those fed a typical forage: concentrate diet (Jansson & Lindberg 2008). This indicates that it should be possible to minimize the need for supplementing the performing horse with concentrate, provided that the nutritional quality of the forage is optimized. Interestingly, oral acetate supplementation of a typical hay: grain diet enhanced the rate of glycogen re-synthesis during the 4 h initial recovery

period after muscle glycogen depletion (Waller *et al.* 2008). These data suggest that acetate, which is the major SCFA produced during hindgut fermentation of dietary fiber, may be equally important as glucose as substrate to support maximal muscle activity in the performing horse.

### **Nutritional ergogenic supplements**

#### Creatine

Creatine is stored primarily in skeletal muscle and a major part is phosphorylated to creatine phosphate. Creatine phosphate can provide a rapid but limited source of phosphate for resynthesis of ATP during intense exercise. Creatine is poorly absorbed in the horse and oral administration at levels used in humans has no effect on muscle creatine concentration. There are no data showing that creatine supplementation to horses, at levels used in humans, has performance enhancing effects (Geor 2006).

#### L-carnitine

L-carnitine is an ergogenic compound found in most cells of higher animals, and has a central role in the production and control of energy metabolism. Oral supplementation with L-carnitine will increase plasma levels of carnitine and the carnitine ester acetylcarnitine, while muscle carnitine levels are marginally affected. There are no data showing that carnitine supplementation has a performance enhancing effect in horses (Geor 2006).

### **Ergogenic herbs and herbal extracts**

Herbs and herbal extracts have been used throughout history as food and for medicinal purposes, but also to enhance physical performance (Bucci 2000). A wide range of active phytochemicals have been identified in herbs, such as flavonoids, terpenoids, lignans, polyphenolics and carotenoids. There is limited data available to show any beneficial effects of herbs and herbal extracts on performance in horses (Bergero & Valle 2006). When supplementing a diet with herbs and/or herbal extracts, the risk of unwanted interactions with other dietary components and the potential risk for toxicity should be carefully considered.

### **Conclusion**

Despite extensive use of different feed supplements claimed to improve performance in horses, for the most there is little or no scientific evidence of efficacy. Although there is only limited information available on the effects of diet ingredient and macronutrient composition on performance capacity in horses, recently published data indicates that this is an area worth exploiting further.

### **References**

1. Bergero D, Valle E (2006): A critical analysis on the use of herbs and herbal extracts in feeding sport horses. *Pferdeheilkde.* 22: 550-557.
2. Bucci LR (2000): Selected herbals and human exercise performance. *Am. J. Clin. Nutr., Suppl.* 72: 624S-636S.

3. Geor RJ (2006): The role of nutritional supplements and feeding strategies in equine athletic performance. *Equine Comp. Exerc. Physiol.* 3:109-119.
4. Harris PA, Harris RC (2005): Ergogenic potential of nutritional strategies and substances in horses. *Livest. Prod. Sci.* 92:147-165.
5. Jansson A., Lindberg JE (2008): Effects of a forage-only diet on body weight and response to interval training on a track. In: Saastamoinen MT, Martin-Rosset W (Eds.): *Nutrition of the exercising horse*. EAAP Publication No 125, 345-349.
6. Voiton DM, Navet R, Lacombe VA, Sluse F, Essen-Gustavsson B, Hinchcliff KW, Rivero JLL, Serteyn D, Valberg S (2007): Muscle energetic in exercising horses. *Equine Comp. Exerc. Physiol.* 4:105-118.
7. Waller AP, Geor RJ, Spriet LL, Heigenhauser GJF, Lindinger MI (2009): Oral acetate supplementation after prolonged moderate intensity exercise enhances early muscle glycogen resynthesis in horses. *Exp. Physiol.* 94: 888-898.
8. Willing B, Vörös A, Roos S, Jones C, Jansson A, Lindberg JE (2009): Changes in faecal bacteria associated with concentrate and forage-only diets fed to horses in training. *Equine Vet. J.* (In press).

## Zur Fütterung des equinen Athleten

### Manfred Coenen\*

Institut für Tierernährung, Ernährungsschäden und Diätetik, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig

#### Definition

Unter equinen Athleten sind ausgewachsene Pferde (Ausnahme: Rennpferde zu Trainingsbeginn) zu verstehen, die mindestens 3-mal wöchentlich für mehrere Stunden bis in hohe Geschwindigkeiten belastet werden und belastungsbedingt einen Energiebedarf entwickeln, der etwa dem 2- bis ~2,5-fachen des Erhaltungsbedarfs entspricht (Meyer & Coenen 2002). Für Leistungspferde gelten die zusammengestellten Größen (GEH 1994, Tabelle 1).

**Tabelle 1:** Energiebedarf von Leistungspferden und mögliche Futteraufnahme

Körpermasse, kg	Bedarf, MJ DE d <sup>-1</sup>		Futteraufnahme	Energie- konzentration
	Erhaltung	Erhaltung + Leistung <sup>1)</sup>	kg TS d <sup>-1</sup> <sup>2)</sup>	MJ DE kg <sup>-1</sup> TS
400	54	107–123	10,7	10–11,5
500	63	127–146	12,7	
600	73	145–167	14,5	

<sup>1)</sup> 2- bis 2,3-fache des Erhaltungsbedarfs; <sup>2)</sup> 120 g kg KM<sup>0,75</sup>

#### Objektivieren der Arbeitsintensität und des zugehörigen Energiebedarfs

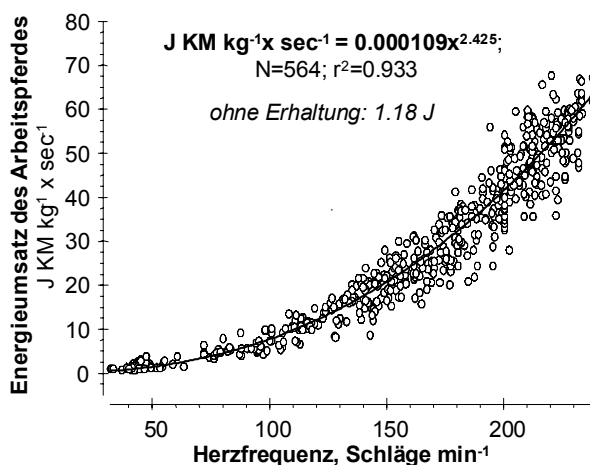
Der Energiebedarf für körperliche Arbeit lässt sich nur annähernd ableiten. Hierfür sind ursächlich folgende Sachverhalte zu nennen: 1. Der Erhaltungsbedarf ändert sich mit dem Trainingszustand. 2. Die erbrachte Leistung ist unter energetischen Gesichtspunkten schwer zu erfassen. 3. Die Erholungsphase nach anspruchsvoller Arbeit ist hinsichtlich des Energiebedarfs zur Wiederherstellung der Energiebestände in den Körpergeweben nicht sicher zu quantifizieren. Diese Bedingungen müssen beachtet werden, wenn der Energiebedarf etwa aus der Dauer der Belastung abgeleitet wird. Es ist daher zwingend, die praktizierte Fütterung anhand der Beurteilung des Ernährungszustands einer Plausibilitätskontrolle zu unterwerfen und evtl. nachzujustieren (Kamphues *et al.* 2008).

Die Herzfrequenz ist geeignet, den Energieumsatz während der Arbeitsbelastung zu objektivieren (Coenen 2008, Abb. 1). Weiterhin sind GPS-gestützte (Hebenbrock *et al.* 2005) Systeme zur Erfassung von Distanz und Geschwindigkeit nutzbar. Die Herzfrequenz bietet den Vorteil, die trainingsbedingten Änderungen sowie die den Energieumsatz modulierenden Einflüsse der Umgebung summarisch mit abzubilden. Die umgesetzte Energie kann unter Annahme, dass 90 % der verdaulichen Energie als umsetzbare Energie zur Verfügung stehen, leicht transformiert werden.

\* coenen@vetmed.uni-leipzig.de

### Nährstoffbedarf für hohe Beanspruchung

**Eiweiß:** Das Training induziert eine Adaptation der Muskelzelle inklusive der zugehörigen Zellorganellen. Da es sich um Proteine handelt und während der Belastung ein gewisser Aminosäurenkatabolismus vorliegt, ist von einem erhöhten Proteinumsatz bzw. -bedarf auszugehen (Martin-Rosset 2008; Coenen 2008a), der besonders bei noch wachsenden Tieren ins Gewicht fällt. Da aber der Proteinbedarf keinesfalls stärker zunimmt als der Energiebedarf und die Fütterungsintensität des arbeitenden Pferdes die Proteinaufnahme erhöht, kann als gesichert gelten, dass etwaige Bedürfnisse abgegolten werden. Allerdings sollte bei intensiv genutzten Pferden die Proteinkonzentration der Ration nicht gezielt minimiert werden (etwa durch Auswahl proteinarmen Heus), da hierbei die Proteinqualität vermindert wird. Obwohl experimentelle Arbeiten darlegen, dass die arbeitende Muskulatur des Pferdes Aminosäuren verstoffwechselt (Matsui *et al.* 2006), ist unklar, ob bestimmte Aminosäuren wie beim Humanathleten den Proteinansatz stärken (Drummond *et al.* 2008) und somit positiv auf die muskuläre Leistungsfähigkeit wirken.



**Abb. 1:** Energieumsatz des Arbeitspferdes in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Coenen 2008)

**Mengenelemente:** Die Versorgungsempfehlungen für Pferde bei schwerer Arbeit sind hinreichend sicher (GEH 1994, Tabelle 2). Experimentelle Befunde der letzten Jahre weisen allerdings auf positive Effekte einer erhöhten Kalziumaufnahme hin (NRC 2007). Diese stellen sich einerseits in einer Stabilisierung der Knochendichte (Nielsen *et al.* 1998) und andererseits in einer verbesserten Regeneration der Kalziumhomöostase dar (Vervuert *et al.* 2002; Vervuert *et al.* 2006). Die belastungsbedingte Minderung des ionisierten Kalziums im Blut und die dadurch initiierte Freisetzung von Parathormon tragen erheblich zur Stimulation der Osteoblasten und damit der knochenformativen Vorgänge bei. Wenngleich der Kalziumbedarf höher als bisher angenommen ist, liegt die Kalziumaufnahme bei üblichen Futterqualitäten deutlich über den Empfehlungen auch wenn nach Maßgabe obiger Erläuterung ein Mehrbedarf angesetzt wird. Typische aus Heu und Mischfutter konzipierte Rationen weisen > 6 g Kalzium  $kg^{-1}$  Trockenmasse auf; folglich erreicht ein Großpferd eine Kalziumaufnahme von > 70 g  $d^{-1}$ .

Ein bedeutender Mehrbedarf gegenüber der Erhaltungsbedingung ergibt sich für Natrium, Chlorid und Kalium aufgrund der hohen kutanen Verluste mit dem Schweiß. Schweißmengen von 15–20 l,

bei hohen Umgebungstemperaturen auch mehr Litern bedingen bei 3,1 g Natrium, 5,5 g Chlorid und 1,3 g Kalium je Liter Schweiß einen massiven Elektrolytverlust, dem die Schweißdrüse nicht durch Konservierungsmaßnahmen entgegen kann. Literaturdaten zeigen, dass insbesondere nach länger andauernden Belastungen die Chloridkonzentration im Plasma verringert ist, i.d.R. assoziiert mit entsprechenden Alterationen des Säuren-Basen-Status. Der Mehrbedarf an diesen Elektrolyten ist eine Funktion der Schweißmengen, für die bei intensiver Arbeit bei moderater Umgebungstemperatur 20–30 ml kg<sup>-1</sup> KM veranschlagt werden können. Während Kalium über typisches Heu ausreichend zur Verfügung steht, bedarf es zur Supplementierung von Natrium und Chlorid der Aufwendung von Salz, das über Krippenfutter auf mehrere Mahlzeiten d<sup>-1</sup> zu verteilen ist.

**Spurenelemente:** Die Expansion des Blutvolumens und die erhöhte Zellmauserung bedingen einen geringfügig erhöhten Bedarf an Spurenelementen, insbesondere Eisen. Eine isolierte Supplementierung ist allerdings nicht sinnvoll, da bei korrekter Rationsgestaltung ausreichend Eisen zugeführt wird. In Zusammenhang mit den Stoffwechselbelastungen (oxydativer Stress) ist die Selenversorgung erwähnenswert. Die üblichen Versorgungsempfehlungen bieten hinreichend Sicherheit, diese Ansprüche zu decken (Vit. E siehe unten).

**Tabelle 2:** Mengen- und Spurenelementbedarf eines Pferdes (600 kg KM) im Erhaltungsstoffwechsel und bei unterschiedlicher Arbeitsbelastung (GEH 1994)

	Ca	P	Mg	Na	Cl	K	Cu	Zn	Fe	Mn	Se	Co	J
	g d <sup>-1</sup>						mg d <sup>-1 1)</sup>						
Erhaltung	30	18	12	12	30	48							
<sup>2)</sup> - gering	31 <sup>3)</sup>	18	13	27	39	73	120	600	960	480	1,8	1,2	2,4
- mittel	32	18	13	43	48	98							
-schwer	34	19	15	85	72	164							

<sup>1)</sup> bei täglich 12 kg Trockenmasseverzehr; <sup>2)</sup> erwartete Schweißmengen für leichte, mittlere und schwere Arbeit 0,75; 1,5 und 3,5 l je 100 kg KM d<sup>-1</sup>; <sup>3)</sup> ein höherer Bedarf ist wahrscheinlich, siehe Text

**Tabelle 3:** Erforderliche Energiekonzentration im Krippenfutter von Leistungspferden in Anhängigkeit von der Energiedichte im Raufutter und dem Raufutteranteil in der Ration

Raufutter in % der Ration	Energiedichte im Raufutter, MJ DE kg <sup>-1</sup> TS			
	9	9,5	10	10,5
	nötige Energiekonzentration im Krippenfutter, MJ DE kg <sup>-1</sup> TS <sup>1)</sup>			
45	13,5	13,1	12,7	12,3
50	14,0	13,5	13,0	12,5
55	14,6	13,9	13,3	12,7
60 <sup>2)</sup>	15,3	14,5	13,8	13,0
65	x <sup>3)</sup>	15,2	14,3	13,4
70	x	x	15,0	13,8

<sup>1)</sup> hellgrau = die Energiekonzentration von Hafer reicht aus, um im Mittel 11,5 MJ DE kg<sup>-1</sup> TS zu gewährleisten; <sup>2)</sup> präferierter Anteil von Raufutter; <sup>3)</sup> = keine befriedigende Ration möglich

Vitamine: Arbeitsbelastung bedingt keinen Mehrbedarf bei Vit. A, D und K sowie den wasserlöslichen Vitaminen. Die Versorgungsempfehlungen von 2–4 mg Vit. E kg<sup>-1</sup> KM d<sup>-1</sup> berücksichtigen großzügig den Mehrbedarf zum Erhalt ausreichend antioxydativer Kapazitäten.

### **Rationsgestaltung und Fütterungspraxis**

Für Hochleistungspferde angemessene Heuqualitäten erreichen mind. 9,5 besser 10 MJ DE kg<sup>-1</sup> TS. Aus den Eingangs dargestellten Daten ist ersichtlich, dass die Energiedichte der Ration bei rd. 11,5 MJ DE kg<sup>-1</sup> TS liegen sollte. Wird ein Heu mit 10 MJ DE kg<sup>-1</sup> TS zu 50 % der Gesamtration eingesetzt, muss das ebenfalls 50 % der Gesamtration ausfüllende Krippenfutter mindestens 13 MJ DE kg<sup>-1</sup> TS aufweisen, um die gewünschte Energiekonzentration der Gesamtration zu gewährleisten. Hafer bietet im Mittel 13,2 MJ DE kg<sup>-1</sup> TS (s. Tab. 3). Dies zeigt, dass nur bei hochwertigem Heu die Energiekonzentration des Hafers ausreicht, um bei ungestörter Futteraufnahme raufutterreiche Rationen bei Hochleistungspferden einzusetzen. Bei nur moderatem Futterwert des Heus, müssen energiereicheres Getreide (Mais, Gerste) oder Öl eingesetzt werden. Für ein Großpferd sind 0,5 kg Öl d<sup>-1</sup> gut verträglich (= ~ 19 MJ DE kg<sup>-1</sup>) (Zeyner *et al.* 2002). Die Verwendung von Öl erleichtert es zudem, die Stärkeaufnahme je Mahlzeit bei nahe 1 g kg<sup>-1</sup> KM zu halten (Vervuert *et al.* 2009). Dies wird empfohlen, um die Insulinreaktion nach der Mahlzeit zu dämpfen und die Nachteile sich postprandial wiederholender Insulinpeaks zu unterdrücken. Bevorzugt sollten für Hochleistungspferde in Bezug auf die Verdaulichkeit optimierte Stärketräger eingesetzt werden. Im Falle von Hafer reicht das herkömmliche Quetschen, während für Gerste und insbesondere Mais der thermische Aufschluss angebracht ist (Vervuert *et al.* 2004). Beide Größen, die gewünschte Raufuttermenge je Tag und die Limitierung der Stärkeaufnahme je Mahlzeit prägen einerseits den Rationstyp, kontrollieren den Konzentrateinsatz und bedingen andererseits eine Fütterungstechnik, die sich durch 3 oder mehr Mahlzeiten täglich auszeichnet.

Die Mahlzeitenfrequenz von 3–4 d<sup>-1</sup> erlaubt eine angemessene Verteilung der zur Substitution der Schweißverluste notwendigen Salzmenge. Neben der Kompensation der Schweißverluste stimuliert die Salzaufnahme den Wasserkonsum; angesichts der arbeitsbedingt temporär bestehenden Dehydratation und mit Blick auf die Nierenfunktion ist hierin ein Vorteil zu sehen. An Tagen mit intensiver Belastung sollte 4–6 Stunden vor der Belastung eine Salzaufnahme unterbleiben. Insgesamt ist in diesem Zusammenhang von Bedeutung, dass etwa 2 Stunden nach einer Salzsupplementierung Zustand und Haltung des Pferdes eine ungestörte Wasseraufnahme zulassen müssen. Dies hat nach intensiven Arbeitsperioden den Vorteil, dass die rasche Korrektur der Elektrolythomöostase, die Rehydratation und Korrektur des Säuren-Basen-Status die Regeneration der Glykogenreserven optimiert.

Angesichts des Beitrags zur Gesamtration und Variation in der Qualität ist eine nachhaltige Intensivierung der bewussten Auswahl von Heu für Leistungspferde und seine futtermittelkundliche Bearbeitung (sensorische und chemisch-analytische Untersuchung) erforderlich.

### **Literatur**

1. Coenen M (2008): The suitability of heart rate in the prediction of oxygen consumption, energy expenditure and energy requirement for the exercising horse, Wageningen Academic Publishers. EAAP Publication No. 125, 139-146.
2. Coenen M (2008a): Selected aspects of nitrogen metabolism in exercising horses, Wageningen Academic Publishers. EAAP Publication No. 125, 1179-182.

3. Drummond MJ, Dreyer HC, *et al.* (2008): Skeletal muscle protein anabolic response to resistance exercise and essential amino acids is delayed with aging. *J Appl Physiol* 104(5): 1452-61.
4. GEH (1994): Energie und Nährstoffbedarf landwirtschaftlicher Nutztiere, Nr. 2 Empfehlungen zur Energie- und Nährstoffversorgung der Pferde. Frankfurt/Main, DLG Verlag.
5. Hebenbrock M, Due M, *et al.* (2005): A new tool to monitor training and performance of sport horses using global positioning system (GPS) with integrated GSM capabilities. *Dtsch Tierarztl Wochenschr* 112(7): 262-5.
6. Kamphues J, Coenen M, *et al.* (2008): Supplemente zu Vorlesungen und Übungen in der Tierernährung. Hannover, M.&H. Scharper.
7. Martin-Rosset W (2008): Protein requirements and allowances of the exercising horse, Wageningen Academic Publisher. EAAP Publication No. 125, 183-204.
8. Matsui A, Ohmura H, *et al.* (2006): Effect of amino acid and glucose administration following exercise on the turnover of muscle protein in the hindlimb femoral region of thoroughbreds. *Equine Vet J Suppl*(36): 611-6.
9. Meyer H, Coenen M (2002): Pferdefütterung. Berlin, Parey Buchverlag.
10. Nielsen BD, Potter GD, *et al.* (1998): Response of young horses in training to varying concentrations of dietary calcium and phosphorus. *Journal of Equine Veterinary Science* 18(6): 397-404.
11. NRC (2007): Nutrient Requirements of Horses. Washington DC, The Natinal Academic Press.
12. Vervuert I, Coenen M, *et al.* (2004): Effects of corn processing on the glycaemic and insulinaemic responses in horses." *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 88(9-10): 348-55.
13. Vervuert I, Coenen M, *et al.* (2002): Calcium homeostasis and intact plasma parathyroid hormone during exercise and training in young Standardbred horses. *Equine Vet J* 34(7): 713-8.
14. Vervuert I, Stanik K, *et al.* (2006): Effects of different levels of calcium and phosphorus intake on calcium homeostasis in exercising horses. *Equine Vet J Suppl*(36): 659-63.
15. Vervuert I, Voigt K, *et al.* (2009): Effect of feeding increasing quantities of starch on glycaemic and insulinaemic responses in healthy horses. *Vet J* 182(1): 67-72.
16. Zeyner A, Bessert J, *et al.* (2002): Effect of feeding exercised horses on high-starch or high-fat diets for 390 days. *Equine Vet J Suppl*(34): 50-7.



## Kann die Glykogenrepletion beim Pferd durch die Fütterung beeinflusst werden?

**Elke Mackenthun<sup>1,2</sup>, Ingrid Vervuert<sup>\*1</sup>**

<sup>1</sup>Institut für Tierernährung, Ernährungsschäden und Diätetik, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig; <sup>2</sup>Pferdeklinik an der Rennbahn, Iffezheim

### Einleitung

Der hohe Energiebedarf intensiv arbeitender Pferde sowie die z.T. erheblichen Wasser- und Schweißverluste während der Belastung erfordern auf der einen Seite gezielte langfristige Fütterungsstrategien (Coenen 2010), auf der anderen Seite können möglicherweise auch geeignete kurzfristige Maßnahmen Engpässe, z.B. in der Energiezufuhr, überbrücken. Während der Arbeitsbelastung, sei es im Training oder im Wettkampf, kommt es in Abhängigkeit der Belastungsintensität zu einer rapiden Zunahme des Energiebedarfs, wobei z.T. das 2- bis 3-fache gegenüber den Erhaltungsbedingungen überschritten wird. Die wesentlichen energieliefernden Substrate für den Muskel sind Glukose und freie Fettsäuren bzw. deren Speicherformen Glykogen und Triglyzeride sowie Zwischenprodukte wie Laktat, Pyruvat und Ketonkörper. Auch verschiedene Aminosäuren, wie z.B. Alanin, können der Energiebereitstellung dienen. Glykogen im Besonderen ist eine wichtige Energiequelle, sowohl bei kurzer intensiver als auch bei anhaltender Arbeit erfolgt ein Teil der Energiegewinnung aus dem Leber- und Muskelglykogen. Der durchschnittliche Glykogengehalt in der ruhenden Muskulatur wird beim Pferd mit 550–600 mmol Glukose/kg Muskulatur angegeben und in der Leber variieren die Gehalte zwischen 1200–1600 mmol Glukose/kg Muskulatur. Damit ist das Pferd mit Muskelglykogen deutlich besser ausgestattet als der Mensch, die Muskelglykogengehalte liegen beim Humansportler mit 300–400 mmol Glukose/kg Muskulatur deutlich niedriger.

Ein- oder mehrmalige kurze intensive Belastungen führen zu einer Depletion des Muskelglykogens von ungefähr 30–40 %, Distanzritte von 80 oder 160 km haben eine Entleerung der Muskelglykogenspeicher um 50–75 % zur Folge (Hodgson & Rose 1994).

Die vollständige Repletion der Glykogenspeicher nimmt zwischen 48 und 72 Stunden in Anspruch, wobei häufig in den ersten 4 Stunden nach der Belastung keine Wiederauffüllung des Muskelglykogens erfolgt. Dieser Umstand veranlasst die Frage, inwieweit gezielte Maßnahmen eine beschleunigte Repletion der Glykogenspeicher herbeiführen können? Zur Erhaltung der Leistungsfähigkeit ist dies von besonderem Interesse, da zahlreiche Wettkämpfe mit mehreren Starts an einem Tag (z.B. Spring- und Dressurprüfungen) oder mit mehreren Wettkampftagen (z.B. Vielseitigkeits- oder Distanzprüfungen) hintereinander erfolgen.

### Können wir unmittelbar vor oder während der Belastung Glykogen anfüttern?

Untersuchungen beim Sportler haben gezeigt, dass eine Erhöhung der muskulären Glykogendepots über die physiologischen Grenzen vor einem Wettkampf möglich ist. Dieser als „Overload“ oder

---

\* Ingrid.Vervuert@vetmed.uni-leipzig.de

„Glykogensuperkompensation“ bezeichnete Zustand wird erreicht, indem durch intensive Belastung die Glykogenspeicher völlig entleert und anschließend kohlenhydrathaltige Nahrungsmittel (z.B. Nudeln) zugeführt werden. Dieser Effekt ist beim Pferd im Gegensatz zum Menschen wenig ausgeprägt, so konnten z.B. nach einer 40–50 % Depletion der Muskelglykogenspeicher und einer anschließenden getreidereichen Fütterung über 3–4 Tage keine Effekte auf die Ruheglykogengehalte der Muskulatur beim Pferd erzielt werden.

Velfach ist über den Einsatz von Fetten zur Erhöhung des Glykogengehalts in der Muskulatur beim Pferd berichtet worden. Ein moderater Anstieg der Ruheglykogengehalte kann vermutlich durch die Zulage von rund 10 % Fett in der Ration erzielt werden, allerdings waren die Effekte auf die Ruheglykogengehalte in der Muskulatur nicht mit einem leistungssteigernden Effekt verbunden. Hohe Fettgehalte in der Ration (> 15 % Fettanteil in der Ration) sind mit einer Abnahme der Ruheglykogenkonzentration in der Muskulatur verbunden.

Eine häufig gestellte Frage richtet sich auf die kurzfristige Bereitstellung von Energie in Form von Fruktose oder Glukose unmittelbar vor oder während eines Wettkampfs. Die Glukosegabe (0,5 g/kg Körpermasse) unmittelbar vor (5 Minuten vor Belastungsbeginn) oder während der Belastung (kurze Stopps während der Belastung) führte zu einer Erhöhung des Plasmaglukosespiegels während eines simulierten Distanzrittes, welches als Vorteil angesehen werden kann, da die Gegenregulation durch Insulin ausbleibt und auf diesem Wege die endogenen Energiereserven eingespart werden können (Vervuert *et al.* 2004). Alternativ zur Glukosegabe eignen sich auch fruktosehaltige Ergänzungen (0,5 g Fruktose/kg Körpermasse).

Als nachteilig erweist sich aber die stärke- bzw. glukosereiche Fütterung 2–4 Stunden vor intensiven Belastungen, da die resultierende Hyperinsulinämie vor Belastungsbeginn einen deutlichen Glukoseabfall im Blut während der Belastung hervorruft (Vervuert 2008). Diese regulativen Mechanismen verdeutlichen, dass der Zeitpunkt der Glukose- bzw. Fruktosesupplementierung entscheidend ist.

## **Können wir unmittelbar nach der Belastung Glykogen anfüttern?**

### **Supplementierung mit Stärke oder Glukose**

Beim Humansportler steht die Aufnahme von leicht verdaulichen Kohlenhydraten im Mittelpunkt der Regenerationsmaßnahmen nach intensiven Trainingseinheiten oder Wettkämpfen. Zahlreiche Arbeiten belegen, dass die Gabe von Glukose (~1 g Glukose/kg Körpermasse) die Glykogensyntheserate nach intensiven Belastungen beim Sportler deutlich beschleunigen kann.

Beim Pferd sind die Effekte der Stärke- oder Glukosezulagen auf die Glykogenrepletion nach der Belastung sehr widersprüchlich. Snow *et al.* (1987) stellten nur moderate Unterschiede zwischen der reinen Heufütterung und einer forcierten Kohlenhydratzufuhr (Heu, Getreide und 1 g Glukose/kg Körpermasse) nach der Belastung auf die Muskelglykogenrepletion beim Pferd fest. Ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der oralen Verabreichung von Glukose (3 g Glukose/kg Körpermasse) oder Wasser konnten von Davie *et al.* (1994) beim Pferd auf die Glykogenrepletion nach der Belastung festgestellt werden. Dies wird auch durch weitere aktuelle Arbeiten bestätigt. Jose-Cunilleras *et al.* (2006) überprüften den Einfluss einer stärkereichen Fütterung 15 Minuten und 4 Stunden nach Belastung in Form von Mais im Vergleich zu reiner Heufütterung oder Nüchterung. Trotz signifikant höherer Plasmaglukosekonzentrationen über 6 Stunden nach der stärkereichen Fütterung im Vergleich zur reinen Heufütterung konnte auf die Glykogenrepletion nur ein geringer Effekt festgestellt werden.

Ein positiver Effekt wurde dagegen von Lacombe *et al.* (2006) beschrieben, hier wurden nach Belastung 3 isokalorische Rationen verfüttert, die sich in ihrem glykämischen Index unterschieden (jeweils 4,3 %; 26,4 % oder 50,9 % Stärke in der Ration). Neben der Feststellung, dass die Glykogensyntheserate bei allen 3 Rationen in den ersten 24 Stunden am höchsten ist, konnte darüberhinaus eine forcierte Glykogenrepletion bei den Pferden beobachtet werden, die den höchsten Stärkegehalt in der Ration aufnahmen.

Ein wesentlicher Einfluss auf die Glykogenrepletion stellt die Applikationsart dar. Die intravenöse Gabe von Glukose (Infusion von 3 g Glukose/kg Körpermasse über 6 Stunden) besitzt einen deutlichen Vorteil für die Glykogenresynthese beim Pferd; wohingegen die orale Gabe der identischen Glukosemenge keine Steigerung der Glykogenrepletion bei Pferden hervorruft. Kritisch anzumerken ist, dass der Glukosespiegel im Serum bei i.v.-Applikation 20 mmol/l überschreiten kann und auch die Gegenregulation durch Insulin mit 100  $\mu$ U/ml sehr forciert ansteigt. Solche Glukose- und Insulinspiegel im Serum können beim Pferd nur selten nach oraler Aufnahme stärkereicher Rationen gemessen werden (Vervuert 2009).

### **Supplementierung mit Elektrolyten**

Pferde verlieren bei intensiven Belastungen zwischen 10–30 (40) l Schweiß, sodass die Dehydratation ein häufiges Problem darstellt. Ungünstig erweist sich darüberhinaus, dass Pferde nach der Belastung nur sehr zögerlich Wasser aufnehmen, da im Schweiß neben Wasser auch Elektrolyte wie Na, K, und Cl verloren gehen, sodass eine iso- bis hypotone Dehydratation ohne entsprechendes Durstgefühl entstehen kann. Zellschrumpfung infolge Dehydratation kann zu einer reduzierten Glykogensynthese im Skelettmuskel führen. Die Supplementierung einer hypotonen Elektrolytlösung per Nasenschlundsonde (Traber, ~ 464 kg Körpermasse, Supplementierung: 12 g Na, 24 g Cl, 9 g K, gelöst in 8 l Wasser) zusätzlich zur einer Heu- und Getreideration führte in den ersten 4 Stunden nach einer intensiven Belastung zu einer erhöhten Muskelglykogensyntheserate im Vergleich zur Kontrolle ohne Elektrolytgabe; nach 24 Stunden gab es jedoch keinen weiteren Vorteil gegenüber der Kontrollgruppe (Waller *et al.* 2009). Aus dieser Arbeit kann auf ein gewisses Potential zur raschen Muskelglykogenrepletion in den ersten 4 Stunden nach intensiven Belastungen geschlossen werden. Limitierend ist in der genannten Arbeit aber die Elektrolytgabe per Nasenschlundsonde. Elektrolythaltige Mischungen, z.B. mit Melasse und Grünmehl, stellen aber eine Alternative mit hoher Akzeptanz dar (Beispielmischung: 500 g Grünmehl, 300 g Melasse, 40–80 g nicht jodiertes Salz). Die Fütterung einer solchen Elektrolytmischung nach intensiven Trainingseinheiten und Wettkämpfen hat darüberhinaus den Vorteil, dass die Pferde begleitend forciert Wasser aufnehmen, sodass es zu einer verbesserten Kompensation der Dehydratation nach der Belastung kommt.

### **Supplementierung mit Fetten**

Die Frage zu dem Einsatz von Fetten zur forcierten Repletion von Muskelglykogen wird vielfach diskutiert. Eine moderate Fettzulage von 400 g Rapsöl zu einer Heu- und Krafftutterration ohne Adaptation an die gewählte Fettzulage führte zu einer Depression der Glykogenrepletion nach der Belastung. Nach 3-wöchiger Adaptation können die negativen Konsequenzen der Fettzulage auf die Glykogenrepletion nicht mehr beobachtet werden, es stellt sich aber auch kein Vorteil gegenüber der ausschließlichen Heu- und Krafftutterfütterung ein (Hyypä *et al.* 1999).

### Supplementierung mit Acetat

Die Supplementierung von Acetat rückt durch Arbeiten bei der Ratte in den Vordergrund. Acetat kann als energetisches Substrat vom Muskel genutzt werden, wobei Ratten bei gleichzeitiger Aufnahme von Glukose und Acetat eine erhöhte Glykogensyntheserate aufwiesen. Für das Pferd ist von besonderer Bedeutung, dass aus dem fermentativen Abbau von Heu oder Gras im Dickdarm Acetat resultiert, welches energetisch genutzt werden kann. Eine aktuelle Studie von Waller *et al.* (2009) beschäftigt sich mit Acetat als zusätzlichem Energielieferanten beim Pferd. Die Pferde erhielten innerhalb von 10 Minuten nach Beendigung der Belastung eine kombinierte Lösung (8 l) aus 500 g Natriumacetat, 250 g Acetat, 32 g Kaliumchlorid und 300 g Glukose, zudem wurde nach 20 Minuten und nach 6 Stunden eine Heu- und Kraffuttermahlung gefüttert und 12 Stunden nach der Belastung erfolgte eine weitere Heuzuteilung. In den ersten 4 Stunden nach der Belastung war die Muskelglykogenresynthese der Acetatgruppe, verglichen mit der Kontrollgruppe, fast um das 3-fache gesteigert, allerdings gab es 24 Stunden nach Beendigung der Belastung keine Unterschiede in den Muskelglykogengehalten zwischen der Acetat-supplementierung und der Kontrollgruppe. Es ist zu vermuten, dass langfristig die Acetatproduktion im Dickdarm aus dem Abbau von Heu auch bei den Kontrollpferden zu einer ausreichenden Energieversorgung beigetragen hat.

### Fazit

Die Gabe von Elektrolyten nach intensiven Belastungen besitzt vermutlich das größte Potential, um kurzfristig die Glykogenresynthese in der Muskulatur verbessern zu können. Diese Maßnahme ist auch gleichzeitig mit einer forcierten Wasseraufnahme verbunden, welches zu einer beschleunigten Kompensation der vielfach unter intensiven Belastungen auftretenden Dehydratation führt. Die Effekte von Kohlenhydraten in Form von Glukose oder Stärke auf die Glykogenrepletion bleiben weiterhin umstritten. Aufgrund erheblicher Risiken des Störkeeinsatzes auf den Gastrointestinaltrakt (z.B. Magengeschwüre, Koliken) sollte nach dem Wettkampf zunächst Heu ad libitum angeboten werden (resultiert in Acetatproduktion im Dickdarm) und nach 2–4 Stunden ist eine stärkereiche Mahlzeit in Form hoch aufgeschlossener Getreideträger zu empfehlen (z.B. Maisflocken, extrudierte Gerste, maximal 0,3 kg/100 kg Körpermasse).

Um langfristig ein hohes Leistungsniveau von Sportpferden zu erhalten, ist vor allem auf eine sorgfältige Vorbereitung im Hinblick auf das Training und auf eine ausgewogene, der Belastung und den Umweltbedingungen angepasste Ration zu achten.

### Literatur

1. Coenen M (2010): Fütterung des equinen Athleten. Proc 5. Leipziger Tierärztekongress.
2. Davie AJ, Evans DL, Hodgson DR, Rose RJ (1994): The effects of an oral glucose polymer on muscle glycogen resynthesis in Standardbred horses. J Nutr 124:2740S-2741S.
3. Hodgson DR & Rose RJ (1994): The athletic horse. 1. Aufl., Philadelphia, WB Saunders Company.
4. Hyypä S, Saastamoinen M, Pösö AR (1999): Effect of a post exercise fat-supplemented diet on muscle glycogen repletion. Equine Vet J Suppl 30: 493-498.
5. Jose-Cunilleras E, Hinchcliff KW, Lacombe VA, Sams R, Kohn CW, Taylor LE, Devor S (2006): Ingestion of starch rich meals after exercise increases glucose kinetics but fails to enhance muscle glycogen replenishment in horses. Vet J 171: 468-477.

6. Lacombe VA, Hinchcliff KW, Kohn CW, Reed SM, Taylor LE (2006): Effects of dietary glycaemic response after exercise on blood concentration of substrates used indirectly for muscle glycogenesis. *Equine Vet J Suppl* 36:585-589.
7. Snow DH, Harris RC, Harman JC, Marlin DJ (1987): Glycogen repletion following different diets. In: Gillespie JR & Robinson NE (Hrsg.): *Equine Exercise Physiology II*, ICEEP Publications, California, 701-710.
8. Vervuert I (2009): Food properties affecting starch digestion by healthy horses as measured by glycaemic and insulinaemic response. *Habil. Schrift, VMF Leipzig*.
9. Vervuert I (2008): Feeding schedule during competition day in performance horses. In: Saastamoinen MT, Martin-Rosset W (Hrsg.): *Nutrition of the exercising horse*. EAAP Publication No. 125, 295-302.
10. Vervuert I, Coenen M, Bichmann M (2004): Comparison of fructose and glucose supplementation on metabolic responses in resting and exercising horses. *J Vet Med A* 51:171-177.
11. Waller AP, Geor RJ, Spriet LL, Heigenhauser GJF, Lindinger MI (2009): Oral acetate supplementation after prolonged moderate intensity exercise enhances early muscle glycogen resynthesis in horses. *Exp Physiol* 94:888-898.
12. Waller AP, Heigenhauser GJF, Geor RJ, Spriet LL, Lindinger MI (2009): Fluid and electrolyte supplementation after prolonged moderate-intensity exercise enhances muscle glycogen resynthesis in Standardbred horses. *J Appl Physiol* 106:91-100.

## Dopingrelevante Futtermittel

**Manfred Kietzmann\***

Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

Das Vorhandensein sowie die Gabe einer jeden Substanz, die geeignet ist, die aktuelle und die natürliche Leistungsfähigkeit eines Pferdes während des Wettkampfs zu beeinflussen, sind nach dem Regelwerk der Pferdesportverbände wie auch die Anwendung jeglicher anderer Methoden und Eingriffe mit dem Ziel der Leistungsbeeinflussung im Pferdesport grundsätzlich verboten. Der Begriff Doping beinhaltet dabei auch die Verabreichung von Mitteln, die geeignet sind, den Nachweis dopingrelevanter Substanzen zu beeinträchtigen. Aus unterschiedlichen Gründen – zum Beispiel wegen des natürlichen Vorkommens im Organismus oder aber wegen einer möglichen Aufnahme mit dem Futter – sind für Testosteron, Kortisol, Nandrolon, Boldenon, Theobromin, Salicylsäure, Arsen, Dimethylsulfoxid und verfügbares CO<sub>2</sub> von den verschiedenen Pferdesportverbänden Grenzwerte festgelegt. Ansonsten gilt der qualitative Nachweis eines dopingrelevanten Stoffes (konzentrationsunabhängig) derzeit als positiver Befund. Ein Problem ist in diesem Zusammenhang mit der Aufnahme dopingrelevanter Stoffe gegeben, die einem Tier nicht bewusst verabreicht werden, sondern beispielsweise Bestandteil eines vom Anwender als nicht dopingrelevant eingeschätzten Futtermittels, Diätetikums oder Pflegemittels sind. Beispiele für mit der normalen Fütterung zugeführte Stoffe sind Salicylsäure aus der Weidenrinde, Theobromin aus Kakaoschalen oder auch Valeriansäure als Bestandteil des Baldrians, die bei normaler Fütterung beziehungsweise Weidenutzung aufgenommen und in bei den Pferden entnommenen Proben nachgewiesen werden können.

Dass die Problematik der Dopingrelevanz seriösen Herstellern und Vertreibern von Ergänzungsfuttermitteln und Pflegemitteln bekannt ist, belegen unter anderem auf Produkten zu findende Hinweise wie **„geeignet als Energiespender für Sportpferde (kein Doping)“** oder **„Aufgrund des Gehaltes an ... soll dieses Futtermittel 7 Tage vor dem Wettkampf abgesetzt werden“**. Nicht als dopingrelevant einzustufen sind selbstverständlich Futtermittel, die im Rahmen geltender rechtlicher Bestimmungen normale Bestandteile des Futters sind.

Einen frühen Hinweis auf die Problematik der Zufuhr eines dopingrelevanten Stoffes über das Futter stellte der Nachweis von Hordenin dar. Dieses indirekt wirksame Parasympathomimetikum ist beispielsweise in keimender Gerste enthalten. Über seine „physiologischen“ Wirkungen wurde bereits in einer Dissertation aus dem Jahr 1912 berichtet. Die Verfütterung eines Futters, welches einen solchen Stoff enthält, kann somit einen positiven Dopingtest zur Folge haben. Im Gegensatz zum natürlichen Vorkommen des Hordenins in pflanzlichen Produkten stellt der Zusatz eines Anabolikums (z.B. 16 $\beta$ -Hydroxy-Stanozolol) zu einem von einem nicht seriösen Anbieter in Verkehr gebrachten Ergänzungsfuttermittel selbstverständlich einen dopingrelevanten Sachverhalt dar, der den Anwender eines solchen Produkts unwissentlich zum „Dopingsünder“ machen kann.

Zahlreiche Pflanzeninhaltsstoffe besitzen aufgrund ihres pharmakologischen Wirkungspotentials Dopingrelevanz (Machnik *et al.* 2008). Ob ihr Nachweis in entnommenen Proben durch die Pferdesportverbände geahndet wird, wird nach den jeweiligen Wettkampfbestimmungen zu

---

\* Manfred.Kietzmann@tiho-hannover.de

entscheiden sein. So sind beispielsweise für Inhaltsstoffe aus Ingwer und Weihrauch pharmakologische Wirkungen belegt. In Ingwer enthaltenen ätherischen Ölen (Gingerole, Shogaole) wird eine leistungssteigernde und vitalisierende Wirkung zugeschrieben. Über Vanilloidrezeptoren vermittelte Effekte können die für die Stoffe ebenfalls postulierten analgetischen Wirkungen erklären. Analoges gilt für andere ätherische Öle (Kampfer, Menthol), die über den Vanilloidrezeptoren wirken. Es ist an dieser Stelle anzumerken, dass auch der Wirkstoff Capsaicin, der im Pferdesport als dopingrelevanter Stoff spätestens seit den Olympischen Spielen 2008 bekannt ist, seine Wirkung an Vanilloidrezeptoren entfaltet.

In der jüngeren Vergangenheit erlangte Teufelskralle als Bestandteil verschiedener Präparate eine gewisse Bedeutung. Teufelskrallen-Extrakte bzw. Inhaltsstoffe (Harpagoside) sind dopingrelevant, da für die Wirkstoffe antiinflammatorische und die gelenkgesundheitfördernde Wirkungen postuliert wurden. Für bestimmte Harpagophytum-Extrakte ist die antiinflammatorische Wirkung eindeutig belegt. Auch Präparate, die Teufelskrallen-Extrakte aus pharmakologischer Sicht nur in nicht wirksamer Konzentration enthalten, können positive Befunde bei der Dopingkontrolle zur Folge haben. Vorliegende Empfehlungen Diätetika, die Harpagoside (Teufelskrallenextrakt) enthalten, wettkampfnah bei Sportpferden nicht einzusetzen, sind nachdrücklich zu unterstützen. Daten, die eine Abschätzung einer Karenzzeit zwischen Verabreichung und Wettkampf für im Handel befindliche Produkte abzuschätzen, liegen nicht vor.

Einen weiteren problematischen Stoff stellt  $\gamma$ -Oryzanol dar.  $\gamma$ -Oryzanol kommt hauptsächlich in der Fettfraktion der Reiskleie vor. Es handelt sich um ein Gemisch aus Phytosterolen, denen insbesondere eine cholesterinsenkende Wirkung zukommt. Ein Zitat eines Pferdesportlers zeigt die gesamte Problematik unbedacht eingesetzter Diätetika auf: **„Meine Recherchen lassen die Vermutung aufkommen, dass die einzige Ursache für die positive Probe ein Zusatzfuttermittel sein könnte, das meiner Stute in dem fraglichen Zeitraum verabreicht wurde. Mein Tierarzt hat mir dieses Zusatzfuttermittel verkauft. Meine Nachfrage, ob es im Wettkampf verbotene Substanzen enthalte, wurde von meinem Tierarzt nachhaltig verneint. Auch die dem Produkt beigefügte Verbraucherinformation bestätigte, dass das Zusatzfuttermittel keine verbotenen Substanzen enthalte. Die von mir im Nachhinein angestellten Recherchen ergaben, dass die in diesem Zusatzfuttermittel enthaltene Substanz  $\gamma$ -Oryzanol möglicherweise die Testosteronproduktion meines Pferdes soweit erhöht hat, dass sie über dem erlaubten Grenzwert lag. Bei der Substanz  $\gamma$ -Oryzanol handelt es sich nach dem Regelwerk der FEI um einen Medikationsverstoß der Klasse B, also um einen minder schweren Fall“.**  $\gamma$ -Oryzanol selbst wirkt nach Studien am Menschen weder direkt noch indirekt leistungsfördernd. Es ist beim Menschen überwiegend in Asien als cholesterinsenkendes Mittel bekannt. In der Dopingsszene wird es offenbar bereits seit längerer Zeit als „natürlicher“ Ersatz für steroidale Anabolika diskutiert. Die dem Stoff nachgesagte Wirkung auf den Testosteronhaushalt ist wissenschaftlich nicht belegt, sie kann nicht als Erklärung für veränderte Testosteronwerte herangezogen werden.

Beim Nachweis der genannten Stoffe in einer Urinprobe ist selbstverständlich nicht feststellbar, ob diese als Inhaltsstoff eines Futtermittels oder als wegen seiner pharmakologischen Wirkung eingesetzter Stoff in das Pferd gelangt ist. Bei der Fütterung der Sportpferde ist daher größte Sorgfalt geboten, um nicht unbeabsichtigt einen dopingrelevanten Tatbestand herbeizuführen. Die Argumentation, dass eine vergleichsweise hohe Dosis eines Stoffes oral verabreicht werden müsse, um eine Wirkung im Sinne des Dopings zu erzielen, im zur Diskussion stehenden Futtermittel oder Diätetikum jedoch nur eine geringe Konzentration enthalten sei, greift nicht. Dies gilt auch für

zahlreiche Pflegemittel, die dopingrelevante Inhaltsstoffe haben können, so z.B. Salbenformulierungen mit ätherischen Ölen, denen eine durchblutungsfördernde Wirkung zugeschrieben wird.

Ob ein für Pferde bestimmtes Diätetikum dopingrelevante Inhaltsstoffe aufweist, muss im Einzelfall unter Berücksichtigung des Regelwerks der einzelnen Pferdesportverbände geprüft werden. Insbesondere bei der Verfütterung von Ergänzungsfuttermitteln und der Verwendung von Pflegemitteln ist daher sehr große Sorgfalt geboten. Grundsätzlich bleibt festzustellen, dass zahlreiche in Pflanzen und damit im Futter enthaltene Stoffe in entsprechend hohen Dosierungen pharmakologische Wirkungen entfalten, während sie bei „normaler“ Aufnahme keine solche Wirkung haben. Bestimmte Produkte sind daher wegen der sog. Nulltoleranz bei Sportpferden nicht oder nur nach Einhaltung einer ausreichend langen Karenzzeit verwendbar. Daten zur Abschätzung einer solchen Karenzzeit liegen in der Regel jedoch nicht vor, da valide Untersuchungen zur Pharmakokinetik der meisten dieser Stoffe fehlen.

### **Literatur**

1. Machnik M, Güntner U, Schänzer W (2008): Dopingrelevante Arzneistoffe aus der Natur. Leipziger Blaue Hefte: Proceedings 4. Leipziger Tierärztekongress, S. 233-235.



## The effect of gastroscopy on the ultrasonographic appearance of the equine stomach and duodenum

David O. Kihurani<sup>\*1</sup>, Ann Carstens<sup>2</sup>, Montague N.Saulez<sup>2</sup>, Cynthia M.B.Donnellan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Veterinary Medicine, Clinical Studies Department, University of Nairobi (Kenya); <sup>2</sup>Faculty of Veterinary Science, Department of Companion Animal Clinical Studies, University of Pretoria (Republic of South Africa)

### Introduction

Transcutaneous ultrasonography (TUS) is a non-invasive diagnostic procedure that is useful for evaluating horses and ponies with gastric disease (Byars & Halley 1986; Lores *et al.* 2007; McAuliffe 2004; Rantanen 1986; Reef 1998; Reef *et al.* 2004; Schmitz 1998). Gastric distension with air is also performed routinely during gastroscopy to facilitate viewing of the lumen of the stomach. We noticed that the ultrasonographic appearance of the stomach wall was sometimes undulated or folded after gastroscopy. It was not known whether this was a pathologic change or whether it was related to the gastroscopy. It was postulated that the introduction of air, or even the physical presence of the gastroscope, could have led to the gastric wall appearance, implying that even nasogastric intubation itself may cause this undulation.

Rugal folds of the stomach have also been observed in some horses undergoing food restriction, but the reason for this was not stated (Reef *et al.* 2004). There was also no reference to this type of change following distension of the equine stomach with fluid (Lores *et al.* 2007). It is important to know and document what happens to the ultrasonographic appearance of the stomach post-intervention, in this instance gastroscopy, to determine what is normal or abnormal. The sonographic appearance of the stomach at different times after gastroscopy was, therefore, evaluated and the duodenum examined to see if the air introduced into the stomach was released into the small intestines.

### Materials and methods

Ten adult Nootgedacht ponies from the University of Pretoria Animal Unit were used for the study. They ranged in age from four to 14 years, weighing 362-462 kg and standing 142-149 cm at the withers. Prior to ultrasonographic and gastroscopic examination, feed was withheld for 10 hours and water for 2 hours to allow emptying of the stomach. At approximately 5 hours post gastroscopy, Lucerne hay and water were given. No concentrates were provided during the study.

A pre-gastroscopic ultrasonographic exam after food withdrawal was performed to characterize the baseline appearance of the stomach and duodenum. Gastroscopy with air insufflation, as is routinely done, was performed to view the internal aspects of the stomach. Immediately after, the pony was examined, using ultrasonography to evaluate the distended stomach and duodenum. The examination was repeated after 1, 2, and 4 hours during which time deflation of the stomach was complete. The pony was then fed and a final ultrasonographic examination performed after 24 hours.

Sonography of the stomach was performed from the left 7<sup>th</sup> to 16<sup>th</sup> intercostal spaces with a 3.5 MHz curvilinear transducer, which provided optimal resolution, using a laptop Tera Vet T3000 (Burlington MA, USA) ultrasound machine. The duodenum was assessed at two locations (Kirberger

---

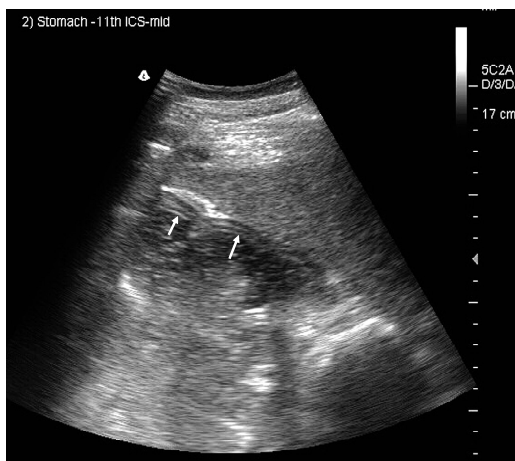
\* d.kihurani@cgiar.org

1995). The first was ventral to the caudal pole of the right kidney at the 16<sup>th</sup> to 17<sup>th</sup> intercostal spaces on the right flank. It was also examined at a second location from the 12<sup>th</sup> to 15<sup>th</sup> intercostal spaces, between the liver and the right dorsal colon.

## Results and Discussion

Gastroscopy lasted six to eight minutes, during which time the stomach was distended by continuous insufflation of air via the gastroscope. It was also noted that variable amounts of feed and water were still present in the stomach.

Undulations of the wall of the stomach were observed ultrasonographically in 9 ponies, but most distinctly in pony number 4. In this pony, they began immediately post gastroscopy, where they were seen at the 9<sup>th</sup>, 10<sup>th</sup> and 11<sup>th</sup> intercostal spaces. At this time, the folding appeared as a wavy outline of the stomach wall (Fig. 1).



**Fig. 1:** Ultrasound image of the stomach of pony number 4 immediately post gastroscopy at the 11<sup>th</sup> intercostal space. The arrows point to the irregular wall outline with the wall layers visible. Dorsal is to the left

The appearance persisted as a similar wavy fold one hour post endoscopy at the 11<sup>th</sup> intercostal space. The folding then became more conspicuous as an invagination of the stomach wall at 2 hours post endoscopy at the 10<sup>th</sup> and 11<sup>th</sup> intercostal spaces. It was, however, most distinct 4 hours post endoscopy at the 9<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> intercostal spaces (Fig. 2).

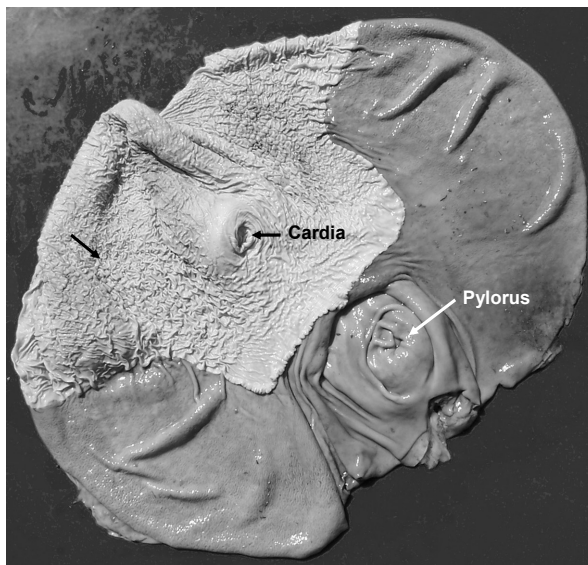


**Fig. 2:** Ultrasound image of the stomach of pony number 4, done four hours post gastroscopy at the 9<sup>th</sup> intercostal space. The arrow points to the folding of the gastric wall. Dorsal is to the left

The rugal folds, also referred to as gastric folds or plicae, occur as a result of the distensible nature of the stomach as it empties (Wheater 1993). The fact that they became more distinct with time post gastroscopy in pony number 4 suggest that, in this pony, they were related to the deflation of the stomach as the insufflated air was released gradually. An undulating stomach wall may also have been a response to the deflation, but to a lesser extent.

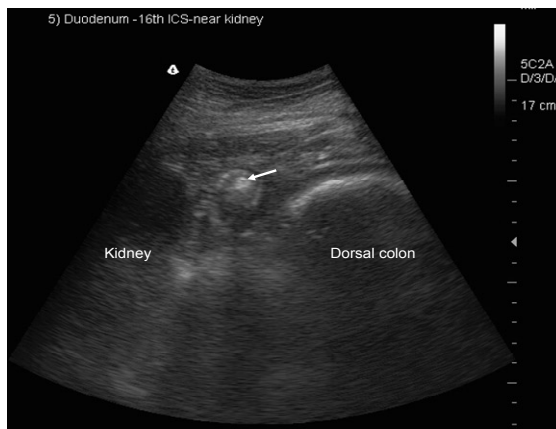
Eight other ponies had varying degrees of gastric wall folding, but to a lesser extent than in number 4. It appeared most frequently (in 5 ponies) 1 hour post gastroscopy. It was also noted in 4 ponies immediately after gastroscopy. Unusually, 2 ponies had some degree of gastric wall undulation 24 hours after feeding. In both of these latter ponies, the stomach was distended with feed as determined by an increase in the cranio-caudal and dorso-ventral dimensions. No undulations or gastric wall folding was observed in the pre-gastroscopy images, at which time they had been without food for 10 hours. This contrasted with previous observations, where rugal folds of the stomach of horses were stated to arise commonly after the animals had been fasted (Reef *et al.* 2004).

The folds noted 4 hours post gastroscopy in pony number 4 appeared to extend into the lumen as a fold of the mucosa and submucosa rather than a fold of the entire stomach wall. Gastric folds, on histologic examination, are also described as folds of the mucosa and submucosa (Banks 1993). They form part of the normal gross appearance of the non glandular part of the equine stomach (Fig. 3). It is not clear, therefore, why more ponies did not have the distinct wall folding. The non glandular part of the stomach which is also the most dorsal hence would be the one viewed during ultrasound examination.



**Fig. 3:** Non glandular internal aspect of the equine stomach with visible gastric folds (arrow)

One of the objectives was to determine whether the air introduced during gastroscopy was released cranially through the oesophagus after the examination, or caudally through the duodenum. Nine ponies had evidence of hyperechoic gas specks in the duodenum during the ultrasound scan done immediately after gastroscopy (Fig. 4). Four of these ponies did not have gas in the duodenum in the pre-gastroscopy scans. In the other five ponies, two had more gas in the duodenum in the post gastroscopy scans compared to the pre-gastroscopy ones. This suggests that the air from the stomach was released at least partly via the duodenum.



**Fig. 4:** The duodenum with hyperechoic gas (arrow) in the lumen. Dorsal is to the left

The release of air appeared to occur within the first 1-2 hours post gastroscopy in most ponies, since it was not evident in the ultrasound scans of the duodenum at these times. In one pony, the gas even persisted up to 4 hours post gastroscopy. Horses have a thick cardiac sphincter which accounts for their near inability to vomit (Budras 2003). Therefore, when the gastroscope was withdrawn, the closed cardiac sphincter would most probably have prevented the release of most air retained in the stomach into the oesophagus. There were also no obvious contractions of the stomach observed during the study. The air was then most probably released gradually by the peristaltic contractions of the duodenum.

In conclusion, the process of gastroscopy and particularly air insufflation can alter the ultrasonographic appearance of the stomach. Gastric wall folding or undulation can result, becoming most distinct 2-4 hours post gastroscopy. This may have an application in evaluating equine colic with gastric dilatation.

## References

1. Banks WJ (1993): In: Applied veterinary histology. St Louis, USA: Mosby Year Book Incorporated, 338-345.
2. Budras KD, Sack WO, Rock S (2003): In: Anatomy of the horse, 4th edition. Hannover, Germany: Schlutersche GmbH & Company KG, 62.
3. Byars TD, Halley J. (1986): Uses of ultrasound in equine internal medicine. Vet Clin North Am: Eq Pract. 2:253-258.
4. Kirberger RM, Van den Berg JS, Gottschalk RD, Guthrie AJ. (1995): Duodenal ultrasonography in the horse. Vet Radiol & Ultrasound. 36:50-56.
5. Lores M, Stryhn H, McDuffee L. (2007): Transcutaneous ultrasonographic evaluation of gastric distension with fluid in horses. Am J Vet Res. 68:153-157.
6. McAuliffe SB. (2004): Abdominal ultrasonography of the foal. Clin Tech Eq Pract. 3:308-316.
7. Rantanen NW. (1986): Diseases of the abdomen. Vet Clin North Am: Eq Pract. 2:67-68.
8. Reef VB. (1998): Adult abdominal ultrasonography. In: Equine diagnostic ultrasound. Philadelphia: WB Saunders Company. 283, 330-334.
9. Reef VB, Whittier M, Allam LG. (2004): Sonographic evaluation of the adult abdomen. Clin Tech Eq Pract. 3:294-307.
10. Schmitz DG. (1998): Abdominal ultrasonography. In: Equine diagnostic ultrasonography, Rantanen NW and McKinnon AO, editors. Baltimore: Williams and Wilkins Co. 60-63.
11. Wheeler PR, Burkitt HG, Daniels VG. (1993): In: Wheeler's functional histology; a text and colour atlas. New York: Longman Group Ltd. 252-253.

## Karzinom im Bereich des Duodenums bei einem Pferd mit Anämie

Alice Spallek<sup>\*1</sup>, Stephan Recknagel<sup>1</sup>, Anne Reischauer<sup>2</sup>, Gerald F. Schusser<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Tierklinik, Universität Leipzig; <sup>2</sup>Institut für Veterinär-Pathologie, Universität Leipzig

### Einleitung

Im Unterschied zu gastralen Plattenepithelkarzinomen werden intestinale Neoplasien bei Equiden eher selten diagnostiziert (Honnas *et al.* 1987). Eine Unterscheidung intestinaler Tumoren von chronisch-entzündlichen Darmkrankheiten, abdominalen Abszessen, nichtintestinalen und intraabdominalen Neoplasien ist oft mit hohem diagnostischen Aufwand verbunden, da Vorbericht, klinische Symptome und Befunde weiterführender Diagnostik sehr ähnlich sein können (Taylor *et al.* 2006). Oft kann eine eindeutige Diagnose nur durch diagnostische Laparotomie *intra vitam* (Harvey-Micay 1999; Roy *et al.* 2002; Taylor *et al.* 2006; Moran *et al.* 2008) oder erst *post mortem* gestellt werden (Kirchhof *et al.* 1996). Im Folgenden wird ein klinischer Fall eines Dünndarmkarzinoms vorgestellt.

### Anamnese

Ein 6-jähriger Warmblutwallach zeigte seit 5 Wochen eine reduzierte Futteraufnahme und Gewichtsverlust. Zudem waren seit 2 Wochen eine zunehmende Apathie sowie übelriechender Kot aufgetreten. Bei einer Blutuntersuchung durch den Haustierarzt 4 Tage vor Klinikeinweisung wurden eine Anämie sowie erhöhte Leberenzymaktivitäten (AP: 747 U/l; GGT: 230,8 U/l; GLDH: 36,4 U/l; LDH: 724,6 U/l) festgestellt. Der Coggins-Test auf Equine infektiöse Anämie fiel negativ aus. Eine Vorbehandlung war nicht erfolgt. Das Pferd wurde in der Medizinischen Tierklinik vorgestellt, als zusätzlich Fieber (39,5°C) auftrat.

### Klinische Untersuchung

Der Wallach präsentierte sich bei der Aufnahmeuntersuchung ruhig und aufmerksam. Der Ernährungszustand war als mangelhaft (487 kg KGW) zu bezeichnen. Das Haarkleid stellte sich stumpf und struppig dar. Die regelmäßig verteilte Hauttemperatur erschien insgesamt erhöht. Die Körpertemperatur war mit 38,5 °C leicht erhöht. Die Lidbindehäute waren porzellanfarben. Der minderkräftige Puls schlug regelmäßig und gleichmäßig mit einer Frequenz von 52 Schlägen/min, jedoch mit mangelhafter Spannung und Füllung der *Arteria facialis*. Der Wallach zeigte einen costoabdominalen Atmungstyp mit einer Atemfrequenz von 34 Zügen/min. Das Herz schlug kräftig und regelmäßig mit einer Frequenz von 52 Schlägen/min, die Herztöne waren regelmäßig und gut abgesetzt und ein systolisches Herzgeräusch Grad II/VI war zu auskultieren. Bei der rektalen Untersuchung war die Milz stumpfartig und von der Bauchwand abgehoben. Im Bereich der kranialen Gekrösewurzel befand sich eine derbe schmerzhaft vergrößerte Milz.

### Labordiagnostische Untersuchung

Am Tag vor der Einlieferung betrugen der Hämatokrit 0,13 l/l (Referenzbereich (RB) 0,32–0,48 l/l), die Erythrozyten 2,51 T/l (RB 6,8–12,9 T/l) und das Gesamteiweiß 66,9 g/l (RB 52–77 g/l). Die

---

\* spallek@vetmed.uni-leipzig.de

Albuminkonzentration war mit 21,1 g/l (RB 26–37 g/l) erniedrigt. Die Kalzium-, Phosphat- und Eisenkonzentrationen befanden sich im Referenzbereich. Magnesium war mit einer Konzentration von 0,64 mmol/l (RB 0,7–0,9 mmol/l) leicht erniedrigt. Im Differenzialblutbild wurden eine Leukozytose

(14,6 G/l; RB 5–10 G/l) mit Neutrophilie (10,66 G/l; RB 2,3–8,3 G/l) sowie eine Monozytose (1,46 G/l; RB 0–1 G/l) festgestellt. Die biochemische Blutuntersuchung ergab eine Hyperglykämie von 7,0 mmol/l (RB 3,1–5,3 mmol/l) sowie eine gesteigerte Aktivität des leberspezifischen Enzyms GLDH mit 120,6 U/l (RB < 8 U/l). Zudem wurden erhöhte Aktivitäten der AP 1406 U/l (RB 240–475 U/l) und der  $\gamma$ -GT mit 497,4 U/l (RB 11–44 U/l) festgestellt. Das Fibrinogen war mit 8,2 g/l (RB 2–4 g/l) erhöht. Das freie Hämoglobin lag innerhalb des Referenzbereichs (RB 0,09–2,01  $\mu$ mol/l). Die Aktivität der Amylase war nicht nachweisbar (RB 0–35 U/l) und die der Lipase betrug 563 U/l (RB 400–1000 U/l).

### Weiterführende Diagnostik

Am 2. Tag des Klinikaufenthalts wurde eine Gastroduodenoskopie durchgeführt. Dabei wies die kutane Magenschleimhaut einzelne Erosionen auf. Im Anfangsteil des Duodenums wurde im Bereich der Vaterschen-Papille eine kastaniengroße, rötlich gefärbte, derbe Umfangsvermehrung mit rauer Oberfläche festgestellt. Im Rahmen der histologischen Untersuchung der Gewebeproben aus diesem Bereich konnten keine Hinweise auf das Vorliegen eines entzündlichen und/oder neoplastischen Geschehens gefunden werden.

Bei der sonographischen Untersuchung des Abdomens erschien die Milz grob strukturiert und verdickt. Die Leber war ebenfalls verdickt, erschien vergrößert und wies sehr prominente Gallengänge sowie in einigen Bereichen hyperechogene Streifen auf. Das durch Abdominozentese gewonnene Punktat war hellgelb, leicht viskös und trüb; die Leukozyten und das Gesamteiweiß lagen innerhalb des Referenzbereiches (Leukozyten 2,4 G/l, RB < 3 G/l; Gesamteiweiß 13,5 g/l, RB < 25 g/l) und die Glukose war mit 7,31 mmol/l (RB 4,9–6,4 mmol/l) leicht erhöht. Das Differenzialzellbild des Ausstrichs ergab unterschiedlich große, verschieden geformte Leukozyten mit unterschiedlichem Kern-Plasma-Verhältnis, was als beginnende Entzündung interpretiert wurde. Die Bauchhöhlenpunktion wurde nach 12 Tagen wiederholt: Die Leukozyten (4,7 G/l) und das Gesamteiweiß (24,5 g/l) waren angestiegen und im Ausstrich waren spindelförmige Zellen sowie zahlreiche Mitosefiguren sichtbar. Eine eindeutige Charakterisierung, ob es sich hierbei um ein reaktives Geschehen im Zuge der Entzündung oder um neoplastische Zellen handelt, war nicht möglich.

Um die Ursache der Anämie abzuklären, wurde eine Knochenmarkspunktion des Brustbeins vorgenommen. Das histologische Bild zeigte ein deutlich aktives Knochenmark mit Nachweis aller Stadien der Hämatopoese mit einer leichten Verschiebung zugunsten der Myelopoese. Hinweise auf ein neoplastisches Geschehen (v.a. im Sinne einer lymphoproliferativen Erkrankung) fanden sich nicht.

Die im sonographischen Bild sehr groß erscheinende Leber wurde am 8. Tag biopsiert. Bei der Biopsieentnahme war bereits eine sehr straffe Konsistenz des Lebergewebes auffällig. Histologisch dominierte eine hochgradige chronisch aktive proliferative Cholangitis und Pericholangitis mit atypischer Gallengangsproliferation im Bereich der Portalfelder sowie eine hochgradige teils ruhende, teils aktive, das Leberparenchym destruierende Maschendrahtfibrose. Es wurde der Verdacht einer biliären Zirrhose geäußert, differenzialdiagnostisch konnte anhand des histologischen Bildes ein Gallengangskarzinom jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden.

## Therapie

Am 4. Tag des Klinikaufenthalts wurde aufgrund der fortschreitenden hochgradigen Anämie (Hämatokrit 0,12 l/l; Erythrozyten 2,46 T/l) eine Bluttransfusion mit 6 Litern Vollblut eines kompatiblen Spenders (nach Kreuztest) durchgeführt, woraufhin sich die hämatologischen Parameter deutlich besserten.

## Diagnose und Verlauf

Anhand der Befunde der klinischen Untersuchungen und der weiterführenden Diagnostik wurden die klinischen Diagnosen Blutungsanämie, Peritonitis und hochgradige Hepatopathie formuliert, mit der Verdachtsdiagnose eines tumorösen Geschehens des proximalen Duodenum.

Der Wallach zeigte im Laufe des Klinikaufenthalts wechselnde Futteraufnahme, intermittierende, therapieresistente Fieberschübe bis 40,2 °C und phasenweise Apathie.

Auf Wunsch des Besitzers wurde das Pferd mit schlechter Prognose nach 3-wöchigem Klinikaufenthalt entlassen. Nach weiteren 10 Tagen verschlechterte sich der Zustand des Tieres so weit, dass es durch den Haustierarzt euthanasiert werden musste.

## Pathologisch-anatomische und histologische Untersuchungen

Neben einem gering- bis mittelgradigen Aszites (ca. 20 l einer braunen, wässrigen Flüssigkeit) waren die Hauptbefunde der Sektion im Magen-Darm-Kanal und der Leber lokalisiert. Im Magen fanden sich zahlreiche chronische Ulzera in der *Pars nonglandularis*. Das Duodenum wies im Bereich der Vaterschen Papille eine teils solide, teils zystische, beige bis gelbe, teils speckige, exophytisch in das Darmlumen wachsende 13 x 7 x 8 cm große Umfangsvermehrung mit unregelmäßiger, höckeriger, teils ulzerierter Oberfläche auf. Die Neoplasie infiltrierte das Gewebe der kranialen Gekrösewurzel und war hierdurch fest mit dieser verwachsen. Histologisch stellte sich die Umfangsvermehrung des Duodenum als hochgradig infiltrativ wachsendes, teils desmoplastisches Karzinom mit metaplastischer Knorpelbildung dar. Kranial des nahezu vollständig verlegten Darmlumens zeigte sich das Duodenum hochgradig dilatiert (Durchmesser 10 cm). Auf Länge des gesamten Dünndarms konnte Meläna (schwarz-rötlicher schleimiger Inhalt) bei ansonsten unveränderter Schleimhaut nachgewiesen werden.

In der Leber konnte der anhand der Leberbiopsie geäußerte Verdacht einer biliären Zirrhose bestätigt werden.

## Diskussion

Werden in der Literatur Tumore des Darmes beschrieben, so handelt es sich beim Pferd in den meisten Fällen um maligne Lymphome (Wright & Edwards *et al.* 1984; Honnas *et al.* 1987; Taylor *et al.* 2006). Adenokarzinome kommen dagegen bei Equiden eher selten vor und werden am ehesten im Kolon oder Zäkum angetroffen (Rottman *et al.* 1991; Kirchhof *et al.* 1996; Harvey-Micay 1999). Von equinen Adenokarzinomen des Dünndarms wurden bisher nur wenige Fälle beschrieben (Honnas *et al.* 1987; Taylor *et al.* 2006; Moran *et al.* 2008).

Equine intestinale Neoplasien gehen mit unspezifischen klinischen Symptomen einher wie Leistungsintoleranz, Gewichtsverlust, Inappetenz, Diarrhö, intermittierender Kolik, Fieber, Senkungsödem, milde Anämie oder Hypoalbuminämie (Wright & Edwards *et al.* 1984; Rottman *et al.* 1991; Kirchhof *et al.* 1996; Taylor *et al.* 2006). Bei dem hier beschriebenen Fall standen aus klinischer Sicht eine hochgradige Anämie sowie intermittierendes Fieber im Vordergrund. Anhand

der labordiagnostischen und histologischen Untersuchungen wurde ätiologisch eine Hämolyse sowie eine Blutbildungsstörung ausgeschlossen, da keine Erhöhung des freien Hämoglobins im Blutserum vorlag und das Knochenmark eine aktive Hämatopoese aller Stadien zeigte. Die Ursache der Blutungsanämie wurde aus klinischer Sicht im Duodenum vermutet, die postmortale Untersuchung konnte dies bestätigen (ulzerierte Neoplasie, Meläna), wobei ein intermittierendes Bluten infolge der zum Zeitpunkt der Euthanasie chronischen Magenzulzera zusätzlich nicht ausgeschlossen werden kann. In der Literatur wird im Zusammenhang mit intestinalen Adenokarzinomen regelmäßig eine milde Anämie beschrieben (Wright & Edwards *et al.* 1984; Kirchhof *et al.* 1996; Roy *et al.* 2002; Taylor *et al.* 2006), die auf eine Blutung der ulzerierenden Tumoroberfläche zurückzuführen ist (Honnas *et al.* 1987; Rottman *et al.* 1991; Kirchhof *et al.* 1996; Harvey-Micay 1999; Roy *et al.* 2002; Taylor *et al.* 2006). Die Untersuchung auf okkultes Blut im Kot wird als Indikator für intestinale Adenokarzinome angesehen (Taylor *et al.* 2006).

Der diagnostische Nutzen eines Bauchhöhlenpunktats ist im Falle von intestinalen Adenokarzinomen als gering anzusehen, da Hinweise auf neoplastische Zellen in der Regel ausbleiben (Rottman *et al.* 1991; Harvey-Micay 1999; Roy *et al.* 2002; Taylor *et al.* 2006). Auch die von uns erhobenen Befunde konnten ein tumoröses Geschehen nicht eindeutig bestätigen.

Koliksymptome und abdominale Schmerzen werden oft erst klinisch manifest, wenn die intraluminalen Zubildung zum Passagehindernis wird (Wright & Edwards *et al.* 1984; Honnas *et al.* 1987; Rottman 1991; Taylor *et al.* 2006; Moran *et al.* 2008). Die intraoperative Resektion der betroffenen Darmabschnitte gilt daher bei intestinalen Karzinomen als Therapie der Wahl, obwohl die Langzeitprognose aufgrund des Fehlens verlässlicher Daten in der Literatur als fraglich einzustufen ist (Honnas *et al.* 1987; Roy *et al.* 2002; Taylor *et al.* 2006; Moran *et al.* 2008). Beim vorliegenden Fall kam es zur intraluminalen Raumforderung mit Dilatation des oral liegenden Darmabschnitts. Ob die milden Koliksymptome in Form von reduzierter Futteraufnahme und Apathie auf eine Magenüberladung infolge einer gestörten Magenentleerung zurückzuführen sind, oder im Rahmen eines paraneoplastischen Syndroms mit rezidivierenden Fieberschüben begründet liegen, bleibt fraglich. Eine Probelaparotomie wurde aufgrund der ausgeprägten Anämie nicht in Betracht gezogen.

In vielen Fällen sind zum Zeitpunkt der klinischen Diagnose bereits intraabdominale Metastasen in regionären Lymphknoten, Peritoneum, Leber oder Milz vorhanden (Honnas *et al.* 1987; Rottman *et al.* 1991; Harvey-Micay 1999; Taylor *et al.* 2006). Es werden jedoch auch Fälle von Dünndarm- (Honnas *et al.* 1987; Taylor *et al.* 2006; Moran *et al.* 2008) sowie Dickdarmadenokarzinomen beschrieben (Roy *et al.* 2002), die *intra operationem* keine makroskopischen Hinweise auf Metastasen aufwiesen. In diesem Fall wurden *post mortem* keine Tochtergeschwülste festgestellt. Knöcherne Metaplasien wurden bei Adenokarzinomen des Dickdarms beim Pferd vereinzelt beobachtet (Rottman *et al.* 1991; Kirchhof *et al.* 1996). Nach unserem Wissensstand wurde ein Dünndarmkarzinom mit Knorpelmetaplasien beim Pferd bisher noch nicht beschrieben.

Die biliäre Zirrhose mit Erhöhung der Leberenzyme (GGT, GLDH) und der AP ist als Komplikation des Passagehindernisses im proximalen Duodenum anzusehen, da sich die Ausführungsgänge von *Ductus choledochus* und *Ductus pancreaticus* in diesem Bereich befinden. Infolge von Galleabflussstörungen kann die Cholestase mit Gallengangshyperplasie und folgender biliärer Zirrhose erklärt werden. Eine Störung der hepatischen Stoffwechselleistung lag zu diesem Zeitpunkt nicht vor, da keine Erniedrigung der Fibrinogenkonzentration festgestellt wurde und klinisch weder Ikterus noch Blutungen auftraten.



Die Organbiopsie stellt zwar ein wichtiges diagnostisches Verfahren dar, jedoch bestimmen die Entnahmetechnik (z.B. Biopsiegröße, Entnahme unter Sichtkontrolle, entnahmebedingte Artefakte) und die Lokalisation der Biopsieentnahme die histologische Auswertbarkeit einer Probe in Bezug auf die initiale Fragestellung. Im vorliegenden Fall lieferten die pathohistologischen Befunde der Knochenmarks- und Leberbiopsien diagnostisch nützliche Ergebnisse. In den Biopsien aus dem Duodenum konnte jedoch histologisch ein neoplastisches Geschehen nicht bestätigt werden. Es ist anzunehmen, dass mittels der Biopsiezange ausschließlich oberflächliche, durch den Tumor nicht affizierte Schleimhautareale erreicht wurden. Eine Befundinterpretation muss demnach immer im klinischen Kontext erfolgen.

### Fazit für die Praxis

Tumore im Bereich des Dünndarms sind beim Pferd für die Diagnostik *intra vitam* nur schwer zugänglich, sodass neben der transkutanen Sonographie eine Gastroduodenoskopie erfolgen sollte. Bei Blutungsanämien, die mit Gewichtsverlust, intermittierendem Fieber und progressivem Krankheitsverlauf einhergehen, ist differenzialdiagnostisch auch ein Duodenalkarzinom in Betracht zu ziehen.

### Literatur

1. Harvey-Micay J (1999): Intestinal adenocarcinoma causing recurrent colic in the horse. *Can Vet J.* 40: 729-730.
2. Honnas CM, Snyder JR, Olander HJ, *et al.* (1987): Small intestinal adenocarcinoma in a horse. *J Am Vet Med Assoc.* 191: 845-846.
3. Kirchhof N, Steinhauer D, Fey K (1996): Equine adenocarcinomas of the large intestine with osseous metaplasia. *J Comp Pathol.* 114: 451-456.
4. Moran JAM, Lemberger K, Cadore JL, *et al.* (2008): Small intestine adenocarcinoma in conjunction with multiple adenomas causing acute colic in a horse. *J Vet Diagn Invest.* 20: 121-124.
5. Rottman JB, Roberts MC, Cullen JM (1991): Colonic adenocarcinoma with osseous metaplasia in a horse. *J Am Vet Med Assoc.* 198: 657-659.
6. Roy MF, Parente EJ, Donaldson MT, *et al.* (2002): Successful treatment of a colonic adenocarcinoma in a horse. *Equine Vet J.* 34: 102-104.
7. Taylor SD, Pusterla N, Vaughan B (2006): Intestinal neoplasia in horses. *J Vet Intern Med.* 20: 1429-1436
8. Wright JA, Edwards GB (1984): Adenocarcinoma of the intestine in a horse- an unusual occurrence. *Equine Vet J.* 16: 136-137.

## Nichtinvasive Duodenalbiopsie: Diagnostische Bedeutung beim chronisch abgemagerten Pferd

Stephan Recknagel\*<sup>1</sup>, Sarah Rodenbusch<sup>2</sup>, Alice Spallek<sup>1</sup>, Julia Breuer<sup>1</sup>, Albrecht Uhlig<sup>1</sup>, Gerald F. Schusser<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Tierklinik; <sup>2</sup>Institut für Veterinär-Pathologie, Universität Leipzig

### Einleitung

Das chronisch abgemagerte Pferd stellt trotz großer Fortschritte in den nichtinvasiven bzw. minimalinvasiven Untersuchungsmethoden (Labormedizin inklusive Resorptionstests, bildgebende Verfahren, Infektionsdiagnostik) auch heute noch eine große diagnostische Herausforderung dar. Insbesondere die *In-vivo*-Diagnostik chronisch infiltrativer Darmkrankheiten, welche die häufigste Ursache für eine Malabsorption beim erwachsenen Pferd darstellen, ist unzulänglich und eine prognostische Aussage über den Krankheitsverlauf bzw. die Option einer Behandlung nicht fundiert ableitbar. In einer retrospektiven Studie zur diagnostischen Aussagekraft rektal entnommener Schleimhautbiopate bei 116 Pferden mit infiltrativer Darmkrankheit konnten in weniger als 50 % der Fälle histopathologische Veränderungen nachgewiesen werden, da die Krankheit meist nur den Dünndarm betrifft (Lindberg *et al.* 1996). Nach einer neueren klinischen Studie korrelierten sonographisch ermittelte Zunahmen der Dünndarmwanddicke ebenso wenig wie veränderte Glukose-Resorptionstests mit histopathologischen Befunden endoskopisch entnommener Duodenalbiopate (Brazil 2009). Neben den Kostengründen ist eine ventrale Laparotomie zum Zwecke der Darmbiopsie aufgrund der katabolen Stoffwechsellage chronisch abgemagerter Pferde und dem dadurch bedingten erhöhten Narkoserisiko und möglichen Wundheilungsstörungen gegenüber minimalinvasiven Methoden nicht zu bevorzugen. Laparoskopische Techniken am stehenden Pferd ermöglichen im Unterschied zur ventralen Laparotomie einen besseren Zugang zu Duodenum und Ileum, sind jedoch noch nicht in der klinischen Anwendung etabliert (Schambourg & Marcoux 2006).

### Formen der infiltrativen Darmkrankheiten des Pferdes

Allen infiltrativen Darmkrankheiten des Pferdes gemeinsam ist die abnorme Infiltration der Mukosa und Submukosa mit eosinophilen Granulozyten, Lymphozyten, Makrophagen, Plasmazellen oder basophilen Granulozyten. Daraus resultiert eine Dysfunktion des Gastrointestinaltrakts (Schuhmacher *et al.* 2000; Schumacher 2009). Kann keine Ätiologie (Mykobakterien, Parasiten, Pilze, Toxine) abgeleitet werden, liegt eine „chronic idiopathic inflammatory bowel disease“ (CIBD) vor. Diese ist beim Pferd in 4 Formen beschrieben: granulomatöse Enteritis (GE), lymphoplasmazelluläre Enteritis (LPE), „multisystemic eosinophilic epitheliotropic disease“ (MEED) bzw. diffuse eosinophile Enteritis (DEE) – wenn keine extraintestinale eosinophile Infiltration vorliegt – und idiopathische fokale eosinophile Enterokolitis (IFEE) (Schumacher 2009). Zwar liefern Signalement, Symptome, Sonographie- und Laborbefunde gewisse Anhaltspunkte (Tabelle 1), eine definitive Diagnose kann jedoch erst durch die histopathologische Untersuchung gestellt werden.

---

\* recknagel@vetmed.uni-leipzig.de

**Tabelle 1:** Klinische, labormedizinische und histopathologische Charakteristika infiltrativer Darmkrankheiten des adulten Pferdes (modifiziert nach Roberts 2004)

Form	Signalement	weitere Symptome	Laborbefunde	Histopathologie
Lympho-sarkom (alimentär)	2 Jahre bis hohes Alter, mehrheitl. ≤ 4 Jahre	gelegentlich Fieber und/oder Diarrhö, Kolik	Anämie, Neutrophilie, selten Lymphozytose, Albumin ↓, Globulin ↑, partielle bis komplette Malabsorption	transmurale Infiltration pleomorpher lymphoider Zellen, Plasmazellen
GE	1–6 Jahre, mehrheitl. ≤ 3 Jahre, Warmblüter	schneller körperlicher Verfall, schlechter Appetit bis Heißhunger, selten Diarrhö	Anämie, Albumin ↓, GGT →, AP →↑, partielle bis komplette Malabsorption	diffuse granulomatöse Entzündung, mononukleäre Zellen, Riesenzellen, Lymphangiektasien, epitheloide Herde
MEED/DEE	1–17 Jahre, mehrheitl. ≤ 4 Jahre, Warmblüter, Vollblüter	Diarrhö oder weiche Fäzes, selten Kolik; MEED: Hautläsionen, ulzerative Koronitis, orale Ulzerationen	selten Eosinophilie, Albumin ↓, GGT →↑, AP →↑, verlangsamte Absorption; geringere oder normale Peak-Konzentration	lymphozytäre und eosinophile Infiltrate am deutlichsten im prox. Duodenum, Ileum und ileozäkalem Übergang, selten Villusatrophie
IFEE	1–20 Jahre	akute Kolik, kein Gewichtsverlust	keine Malabsorption, Totalprotein →, Albumin →	vorw. eosinophile Infiltr. der Submukosa und Muskularis von Ileum und Jejunum, Makrophagendominanz außerhalb der makroskop. Läsionen (CMB)
LPE	3–26 Jahre	Inappetenz, Diarrhö	Albumin ↓, Fibrinogen ↑, Malabsorption oder verzögerte Absorption	moderate bis hgr. Infiltration mit Lymphozyten und Plasmazellen, Ödem, Lymphangiektasien

Die Prognose ist generell als vorsichtig bis schlecht zu formulieren. Zum Zeitpunkt der Vorstellung der Pferde in einer Klinik ist die Krankheit meist schon stark vorangeschritten. Diffuse eosinophile und lympho-plasmazelluläre Infiltrationen sprechen gelegentlich auf systemische Glukokortikoidtherapie an und führen in Einzelfällen zur vollständigen Genesung (Divers *et al.* 2006), während beim alimentären Lymphosarkom allenfalls eine Verlängerung der Lebensdauer um 6–12

Monate unter Chemotherapeutika erreicht werden kann. Eine Beseitigung der Koliksymptome mit guter Langzeitprognose scheint durch chirurgische Resektion der betroffenen Darmabschnitte im Falle der IFEE möglich (Scott *et al.* 1999).

### Eigene Untersuchungen

Von 8 Pferden, welche aufgrund von Abmagerung, Diarrhö oder rekurrerender Kolik in die Medizinische Tierklinik in den Jahren 2007–2009 eingeliefert worden sind, erfolgte eine gastroduodenoskopie-gestützte Entnahme von je 3 Duodenalbiopaten aus der Höhe der Duodenalpapillen. Alle Biopate wurden im Veterinär-Pathologischen Institut der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig untersucht. Histopathologisch wurde kein Biopat als „normal“ bewertet. Bei 5 Pferden wurde eine lympho-plasmazelluläre Duodenitis diagnostiziert. Die anderen 3 Pferde wiesen gemischtzellige Infiltrate auf. D-Xylose-Resorptionstests wurden bei 4 der 8 Patienten vor der Biopsie durchgeführt und ergaben in einem Fall eine ausgeprägte Malabsorption; die restlichen Pferde zeigten eine verzögerte Resorption unterschiedlicher Ausprägung. 2 Pferde mit ausgeprägter Hypalbuminämie (16,1 und 15,8 g/l) zeigten im Unterschied zu den anderen Patienten moderate bis hochgradige entzündliche Infiltrate und erhielten eine Glukokortikoidtherapie. Die übrigen Tiere wurden mit Rationsempfehlungen bzw. Omeprazol aufgrund erosiver Gastritis entlassen.

### Schlußfolgerungen

Die Schwierigkeiten bei der Beurteilung histologischer Präparate gehen aus der Unkenntnis der normalen Immunzellpopulation des Darmes hervor, welche segmental unterschiedlich ist, einer nicht unerheblichen individuellen Variation unterliegt und zusätzlich durch die Rasse und daraus hervorgehende Nutzungsrichtung mit der entsprechenden Fütterung beeinflusst wird. Bisher sind für das Pferd nur Informationen über die physiologische Verteilung von Entzündungszellen in der Lamina propria mucosae des Jejunums als Referenz verfügbar (Packer *et al.* 2005). Da nur der Anfangsabschnitt des Duodenums für die endoskopische Untersuchung zugänglich ist, werden pathologische Veränderungen in weiter aboral gelegenen Dünndarmabschnitten nicht erfasst. Zudem ist die Erfassung einer fokalen Infiltration unwahrscheinlicher als beim Vorliegen diffus verteilter Prozesse. Die histopathologische Untersuchung nicht invasiv gewonnener Duodenalbiopate hat somit bei Abwesenheit entzündlicher Infiltrate einen größeren diagnostischen Wert als beim Nachweis nicht-spezifischer, gemischtzelliger Infiltrate. Erst beim Vorliegen mindestens als „moderat“ eingestuft entzündlicher Infiltrate in Kombination mit beeinträchtigter Absorption und Hypalbuminämie kann unter Ausschluss anderer Ursachen die Diagnose einer CIBD (mit Ausnahme der IFEE) gestellt werden.

### Literatur

1. Brazil TJ (2009): Value of duodenal biopsies in the investigation of weight loss and chronic enteropathy in the horse. *J Vet Intern Med.* 23:432.
2. Divers TJ, Pelligrini-Masini A, McDonough S (2006): Diagnosis of inflammatory bowel disease in a Hackney pony by gastroduodenal endoscopy and biopsy and successful treatment with corticosteroids. *Equine Vet Educ.* 18:284-287.

3. Lindberg R, Nygren A, Persson SGB (1996): Rectal biopsy diagnosis in horses with clinical signs of intestinal disorders: a retrospective study of 116 cases. *Equine Vet J.* 28:275-284.
4. Packer M, Patterson-Kane JC, Smith KC, Durham AE (2005): Quantification of immune cell populations in the lamina propria of equine jejunal biopsy specimens, *J Comp Path.* 132:90-95
5. Roberts MC (2004): Proliferative and inflammatory intestinal diseases associated with malabsorption and maldigestion. In: Reed SM, Bayly WM, Sellon DC (Hrsg.): *Equine internal medicine.* 2. Aufl., St. Louis, Elsevier-Saunders, 878-883.
6. Schambourg MM, Marcoux M (2006): Laparoscopic intestinal exploration and full-thickness intestinal biopsy in standing horses: a pilot study. *Veterinary Surgery.* 35:689-696.
7. Schumacher J (2009): Infiltrative Bowel Diseases. In: Robinson NE, Sprayberry KA (Hrsg.): *Current therapy in equine medicine.* 6. Aufl., St. Louis, Elsevier-Saunders, 439-442.
8. Schumacher J, Edwards JF, Cohen ND (2000): Chronic idiopathic inflammatory bowel diseases of the horse. *J Vet Intern Med.* 14:258-265.
9. Scott EA, Heidel JR, Snyder SP, Ramirez S, Whitler WA (1999): Inflammatory bowel disease in horses: 11 cases (1988-1998). *J Am Vet Med Assoc.* 214:1527-1531.

## Proliferative Enteropathie beim Fohlen – eine serologische Analyse

**Julia Breuer\*, Friedrich Schmoll, Albrecht Uhlig, Alice Spallek, Stephan Recknagel, Gerald F. Schusser**

Medizinische Tierklinik, Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Leipzig

Die proliferative Enteropathie (PE) ist eine vor allem bei Schweinen auftretende, weltweit verbreitete und wirtschaftlich bedeutende Durchfallerkrankung. Dieses Krankheitsbild wird durch ein gram-negatives, mikroaerophiles, obligat intrazelluläres Bakterium, *Lawsonia (L.) intracellularis*, verursacht (Lawson & Gebhart 2000). Neben dem Schwein wurde die PE auch bei einer Reihe anderer Tierarten beschrieben (Cooper & Gebhart 1998). Der erste Fall bei Pferden wurde durch Duhamel & Wheeldon (1982) beschrieben und als intestinale Adenomatose bezeichnet. Danach wurde von Fällen der PE bei Fohlen in Nordamerika und vereinzelt auch in Europa berichtet (Williams *et al.* 1996; Cooper *et al.* 1997; Frank *et al.* 1998; Lavoie *et al.* 2000).

Die equine PE betrifft in der Regel Saugfohlen im Alter zwischen 3 und 6 Monaten. Klinische Zeichen sind wässrige Diarrhö, Kolik, Fieber, vermindertes Allgemeinbefinden und Ödeme. Die Malabsorption von Nährstoffen sowie eine verminderte Futteraufnahme verursachen Muskelatrophien und Gewichtsverluste (Frank *et al.* 1998; Williams *et al.* 1996; Lavoie *et al.* 2000; Dauvillier 2006; Wuersch 2006; Frazer 2008; Brees *et al.* 1999).

Bei der Laboruntersuchung des Blutes fallen eine Hyperfibrinogenämie, Leukozytose, Lymphozytose, Neutrophilie und Anämie auf. Hypoproteinämie, Hypoalbuminämie und Hypoglobulinämie treten ebenso auf wie eine erhöhte Konzentration der Kreatinkinase im Plasma (Frank *et al.* 1998; Lavoie *et al.* 2000; Wuersch 2006; Frazer 2008; Brees *et al.* 1999).

Bei der pathologischen Untersuchung fallen ein verdicktes Duodenum, Jejunum und Ileum auf. Hyperplasien und Ulzerationen der Mukosa sowie transmurale Ödeme kommen vor. Die intestinale Mukosa erscheint runzlig und multinodular. Das Epithel der Darmkrypten ist hyperplastisch und kann nekrotische Zellen oder Debris im Lumen enthalten (Frank *et al.* 1998; Williams *et al.* 1996; Lavoie *et al.* 2000).

Um beim Pferd *intra vitam* die Diagnose der proliferativen Enteropathie bei vorhandenen klinischen und blutchemischen Befunden abzusichern, wird die Kombination einer PCR-Untersuchung des Kotes und des Antikörpertiters im Serum empfohlen. Der Immunoperoxidase Monolayer Assay (IPMA) wurde zur Bestimmung des Antikörpertiters genutzt (Pusterla 2009; Feary 2007; Frazer 2008; Sampieri 2006).

Ziel unserer Studie war es, herauszufinden, ob auch im mitteldeutschen Raum Antikörper gegen *L. intracellularis* bei Fohlen mittels eines für Schweine entwickelten Antikörper-ELISA nachzuweisen sind.

### Material und Methoden

Zwischen Januar 2006 und März 2008 wurden Serumproben von 56 Fohlen (Alter: 1 Tag bis 14 Monate, Median 90 Tage) während ihres Aufenthalts in der Medizinischen Tierklinik der

---

\* breuer@vetmed.uni-leipzig.de

Universität Leipzig gesammelt. Die Herkunft der Pferde war Sachsen (n = 32), Sachsen-Anhalt (n = 17), Thüringen (n = 6) und Brandenburg (n = 1).

Eine gastrointestinale Erkrankung (Enteritis, Gastritis, Kolik) hatten 21 der 56 Fohlen. Außerdem wurde in einer 2. Untersuchungsgruppe im Mai 2009 von 24 gesunden Haflingerfohlen (15–51 Tage alt, Median 39 Tage) eines Gestüts in Mitteldeutschland Serum gewonnen. Diese Proben wurden mit einem ELISA (blocking enzyme-linked immunosorbent assay) (bioScreen Ileitis Antibody ELISA, Münster, Deutschland) durch die Firma LaboVet (Wien, Österreich) untersucht. Zur Beurteilung der Ergebnisse hinsichtlich positiv (percentage of inhibition (PI) > 30), negativ (PI < 20) und fraglich (PI 20–30) wurden dieselben Kriterien angewandt, wie sie durch den Hersteller für die Untersuchung von Schweineseren bzw. -plasmen vorgegeben sind.

## Ergebnisse

Der eigentlich für porcines Serum oder Plasma hergestellte Antikörper-ELISA reagiert auch mit beim Pferd vorkommenden, gegen *L. intracellularis* gerichteten Antikörpern.

Bei der Untersuchung der in die Klinik eingelieferten Fohlen waren 22 Serumproben (39,3 %) positiv, 8 (14,3 %) waren fraglich und 26 (46,4 %) waren als negativ zu beurteilen. Von den 21 Fohlen mit einer Erkrankung des Gastrointestinaltrakts waren 6 (38,6 %) positiv, 3 (14,3 %) waren fraglich und 12 (57,1 %) waren negativ.

Bei 7 Fohlen (29,17 %) des Gestüts war der Antikörpertiter positiv, bei einem (4,17 %) fraglich und bei 16 Fohlen (66,67 %) negativ.

## Diskussion

Mittels des für Schweine etablierten, oben genannten ELISA können auch bei Pferden *L. intracellularis*-Antikörpertiter nachgewiesen werden. Eine Verbreitung von *L. intracellularis* innerhalb der mitteldeutschen Pferdepopulation ist daher anzunehmen. Prozentual sind dabei ähnlich viele Fohlen betroffen wie bei nordamerikanischen Beständen, in denen zuvor eine Erkrankung an PE aufgetreten war (Pusterla, Higgins et al. 2008; Pusterla et al. 2009).

Daraus können wir schließen, dass die PE auch in Deutschland als mögliche Durchfallursache bei Fohlen in Betracht gezogen werden muss. Der Kontakt mit *L. intracellularis* und eine nachfolgende Antikörperbildung kann nicht nur bei klinisch auffälligen Fohlen, sondern auch bei klinisch gesunden Fohlen nachgewiesen werden.

Die Verwendung des ursprünglich schweinespezifischen Antikörper-ELISA zur Bestimmung des Antikörpertiters im Pferdeserum scheint möglich, bedarf allerdings weiterer Überprüfungen.

## Literatur

1. Lawson GHK, Gebhart CJ (2000): Proliferative Enteropathy. J Comp Path. 2000, Vol. 122, 77-100.
2. Cooper DM, Gebhart CJ (1998): Comparative aspects of proliferative enteritis. J Am Vet Med Assoc. 1998; 212: 1446-51.
3. Duhamel GE, Wheeldon EB (1982): Intestinal adenomatosis in a foal. Vet Pathol. 1982; 19: 447-450
4. Williams NM, Harrison LR, et al. (1996): Proliferative enteropathy in a foal caused by Lawsonia intracellularis-like bacterium. J Vet Diagn Invest. 8: 254-256.

5. Cooper DM, Swanson DL, *et al.* (1997): Diagnosis of proliferative enteritis in frozen and formalin-fixed, paraffin-embedded tissues from a hamster, horse, deer and ostrich using a *Lawsonia intracellularis*-specific multiplex PCR assay. *Vet Microbiol.* 54: 47-62.
6. Frank N, Fishman CE, *et al.* (1998): *Lawsonia intracellularis* proliferative enteropathy in a weanling foal. *Equine Vet J.* 30 (6): 549-552.
7. Lavoie JP, Drolet R, *et al.* (2000): Equine proliferative enteropathy: a cause of weight loss, colic, diarrhoea and hypoproteinaemia in foals on three breeding farms in Canada. *Equine Vet J.* 32 (5): 418-425.
8. Dauvillier J, Picandet V, *et al.* (2006): Diagnostic and epidemiological features of *Lawsonia intracellularis* enteropathy in 2 foals. *Can Vet J.* 47: 689-691.
9. Wuersch K, Huessey D, *et al.* (2006): *Lawsonia intracellularis* Proliferative Enteropathy in a Filly. *J Vet Med* 53: 17-21.
10. Frazer ML (2008). *Lawsonia intracellularis* infection in horses: 2005-2007. *J Vet Intern Med.* 22: 1243-1248
11. Brees DJ, Sondhoff AH, *et al.* (1999): *Lawsonia intracellularis*-like organism infection in a miniature foal. *J Am Vet Med Assoc.* 215 (4): 511-514.
12. Pusterla N, Jackson R, *et al.* (2009): Temporal detection of *Lawsonia intracellularis* using serology and real-time PCR in Thoroughbred horses residing on a farm endemic for equine proliferative enteropathy. *Vet Microb.* 136: 173-176.
13. Feary DJ, Gebhart CJ, *et al.* (2007): *Lawsonia intracellularis* proliferative enteropathy in a foal. *Schweiz Arch Tierheilkd* 149 (3): 129-133.
14. Sampieri F, Hinchcliff KW, *et al.* (2006): Tetracycline therapy of *Lawsonia intracellularis* enteropathy in foals. *Equine Vet J* 8 (1): 89-92.
15. Pusterla N, Higgins JC, *et al.* (2008): Epidemiological survey on farms with documented occurrence of equine proliferative enteropathy due to *Lawsonia intracellularis*. *Vet Rec* 163: 156-158.



## Inflammatory bowel disease as a cause of colic: diagnosis and treatment

**Andy E Durham\*, David I Rendle**

The Liphook Equine Hospital, Forest Mere, Liphook, Hampshire (UK)

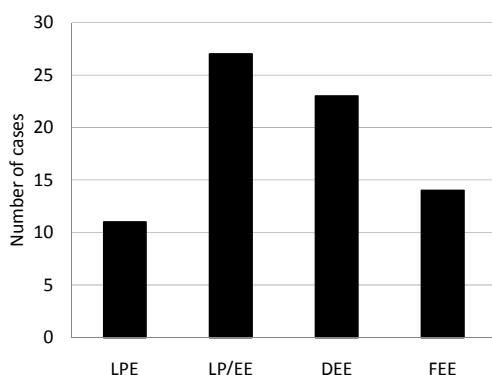
### Introduction

Inflammatory bowel disease (IBD) represents a poorly characterised group of conditions in the horse that may present with colic, weight loss, diarrhoea, oedema and lethargy (Schumacher *et al.* 2000). The following discussion presents a brief overview of equine IBD and also presents unpublished data gathered from 75 IBD cases diagnosed from full thickness surgical biopsies at The Liphook Equine Hospital between 1999 and 2007.

### Subtypes of equine IBD

IBD has generally been categorised according to the predominant inflammatory cell type in the intestinal wall: eosinophilic, lymphocytic-plasmacytic, granulomatous and mixed. Intestinal infiltration by eosinophils may occur in at least 3 different general patterns: firstly, multisystemic eosinophilic epitheliotropic disease (MEED) involving abnormal eosinophilic infiltrates in intestine and other organs such as liver, lung and skin; secondly, diffuse eosinophilic enteritis (DEE) characterised by abnormal eosinophilic infiltrates found diffusely within the wall of small and/or large bowel; and thirdly, focal/multifocal eosinophilic enteritis (FEE) characterised by focal nodules or circumferential mural bands of eosinophilic inflammation affecting the small or large bowel (Edwards *et al.* 2000; Southwood *et al.* 2000).

Of the 75 horses diagnosed with IBD at Liphook between 1999 and 2007; 11 (15 %) were diagnosed with lymphocytic-plasmacytic enteritis (LPE); 27 (36 %) with mixed lymphocytic-plasmacytic and eosinophilic enteritis (LP/EE); 23 (31 %) with DEE and 14 (19 %) with FEE (Figure 1). Horse's ages, genders and breeds were proportionally distributed between groups.



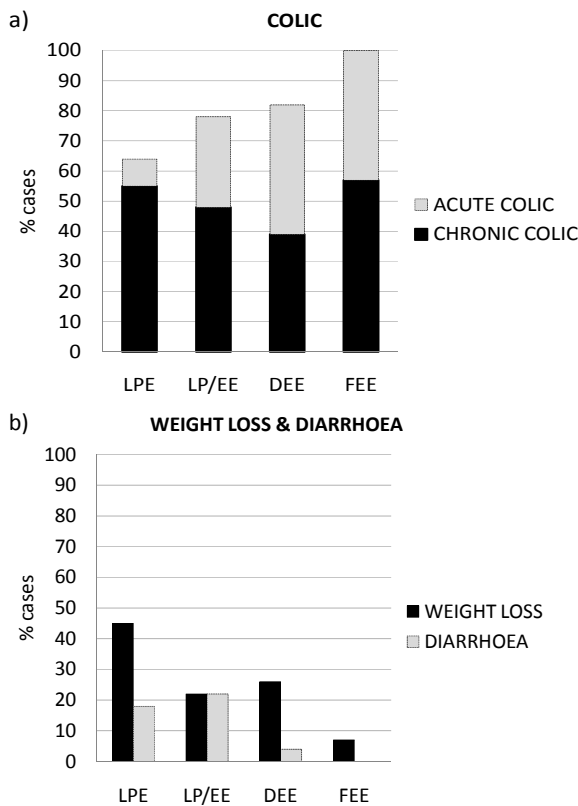
**Fig. 1:**  
Relative distribution of IBD subtypes seen at Liphook Equine Hospital between 1999 and 2007 (total number of IBD cases=75)

\* andy@theleh.co.uk

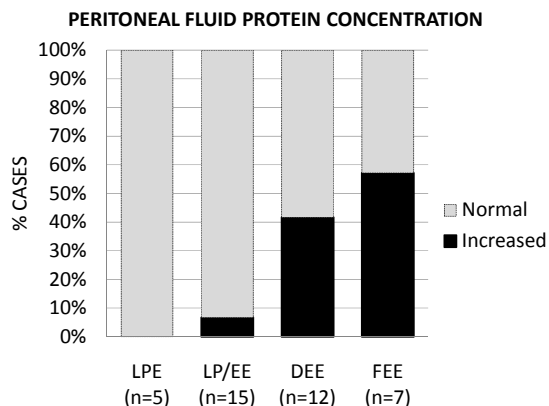
**Signs**

Cases of eosinophilic enteritis (DEE or FEE) in the current literature have presented with abdominal pain and have not been affected by weight loss, whereas horses with LPE have presented with weight loss, diarrhoea and colic. In the case series from Liphook, there indeed appeared to be an association between eosinophilic infiltrates and colic (especially acute colic) (Figure 2a) and between lymphocytic-plasmacytic infiltrates and diarrhoea and weight loss (Figure 2b). Nevertheless colic was still the predominant clinical sign on all IBD subtypes and several horses with eosinophilic infiltrates were affected by weight loss and diarrhoea. All horses with FEE presented with colic, although in 1 out of 14 cases weight loss (with partial malabsorption – see later) was also reported to occur prior to the onset of colic signs. Small intestinal distension was most frequently identified in the FEE group (9/14).

One may speculate that eosinophilic infiltrates may have a greater disruptive effect on intestinal motility resulting in intestinal distension and pain, which may account for the higher prevalence of colic in the horses with eosinophilic infiltration. Conversely, infiltration by eosinophils may be secondary to the effects of distension, impaction or enteritis.



**Fig. 2:** Association between IBD subtypes and a) history of colic; and b) history of weight loss and diarrhoea (total number of IBD cases=75)

**Fig. 3:**

Relative distribution of normal vs. increased (>20 g/L) peritoneal fluid concentrations in IBD cases from which samples were collected

### **Diagnosis**

Serum biochemistry was mainly performed in chronic cases rather than in those presenting with acute colic and therefore this inevitably biased results and conclusions. The only serum biochemical markers found to be abnormal in more than 50 % of cases tested were hypoalbuminaemia (<26 g/L) which was found in 22/39 (56 %) horses tested and increased serum amyloid A (>4 mg/L) which was found in 10/14 (71 %) horses tested. Other notable findings were increased plasma fibrinogen (>3.7 g/L) which was seen in 10/21 (48 %) cases and increased serum alkaline phosphatase which was seen in only 6/24 horses (25 %) in which it was measured.

An oral glucose absorption test (OGAT) indicated total or partial malabsorption (peak <85 % above baseline glucose) in 9/15 (60 %) of the cases that were subsequently diagnosed with IBD involving the small intestine. The results of OGAT correlated neither with serum albumin levels ( $p=0.64$ ) nor degree of intestinal inflammation ( $p=0.75$ ). Interestingly abnormal OGAT results were identified in 1 horse that was subsequently found to have FEE of the small intestine which may suggest that FEE is a focal exacerbation of more generalised intestinal disease.

Intestinal thickening (>4mm) was identified in 11/20 (55 %) of the cases in which ultrasonographic examination was performed. Selection bias was evident with recurrent colic and weight loss cases more likely to undergo these procedures.

The results of peritoneal fluid analysis were available for 39 horses. An increased total nucleated cell count (>5 x 10<sup>9</sup>/L) was a rare finding being found in only 3/39 (8 %) horses. Increased total protein concentration (>20 g/L) in peritoneal fluid was more common and was seen in 10/39 (26 %) horses. Interestingly increased peritoneal fluid protein was a rare finding in horses with LPE or LP/EE and more common in those with DEE and FEE (Figure 3). In horses with FEE the serosal surface is inflamed commonly and inflammatory changes are expected however an explanation for the changes in peritoneal fluid in horses with DEE is less clear.

Definitive diagnosis of IBD type necessitates histopathological examination of the affected intestine. Minimally invasive techniques for collection of intestinal biopsies include duodenal mucosal and rectal mucosal biopsy. The diagnostic success of both techniques depends upon disease extending into the proximal and distal extremes of the intestinal tract respectively. Biopsy size and collection artefact may also present problems especially with duodenal mucosal biopsy. Duodenal mucosal biopsies collected using forceps passed through a 3 m gastroscope has become a more popular technique in recent years but has not yet been subject to scrutiny in the literature.

Histopathological examination of rectal biopsy specimens may be useful; however changes within the rectum correlate poorly with changes in other segments of the intestinal tract and interpretation is complicated by the presence of large numbers of inflammatory cells within normal rectal mucosa.

Intuitively the diagnostic usefulness of full thickness surgical biopsies is likely to be greater and the cases selected for the Liphook study had all been subject to this procedure. Although it is possible to collect full thickness jejuno-ileal biopsies under sedation in standing horses using laparoscopic techniques in standing sedated horses, collection of caeco-colonic biopsies still requires a laparotomy under general anaesthesia. Of the 75 cases seen at Liphook, 62 cases (83 %) underwent a laparotomy procedure under general anaesthesia and 16 (21 %) had a laparoscopy procedure (in 3 cases laparoscopic examination was followed by a laparotomy under general anaesthesia). The site chosen by the surgeon for biopsy collection may have influenced the results as inflammatory infiltrates are not distributed equally throughout the gastrointestinal tract in horses or other species. Visible inflammation and palpable thickening were only identified in a minority of cases at surgery demonstrating the importance of histopathological examination in the diagnosis of IBD.

Logically, histopathological diagnosis and classification of IBD depends upon knowledge of normal cell distributions. Attempts to quantify leucocyte populations in normal equine intestine have been published although appear to be rarely referred to. Additionally, significant interindividual variability in cell populations may also lead to misdiagnosis. For example, in the study by Packer *et al.* (2005) there was a greater than 2 to 3 times range in the number of lymphocytes and plasma cells found in the lamina propria of normal horses and, furthermore, more than 3 times the mean number of eosinophils could be seen in the intercryptal lamina propria of some normal individuals (table 1). Given the difficulties in distinguishing pathological infiltration from normal variation it is possible that eosinophilic, lymphocytic and plasmacytic cellular infiltrates are over-interpreted and further quantitative and objective criteria for diagnosis are required.

**Table 1:** Absolute numbers of leucocytes per mm<sup>2</sup> of lamina propria in 14 normal horses (adapted from Packer *et al.* 2005)

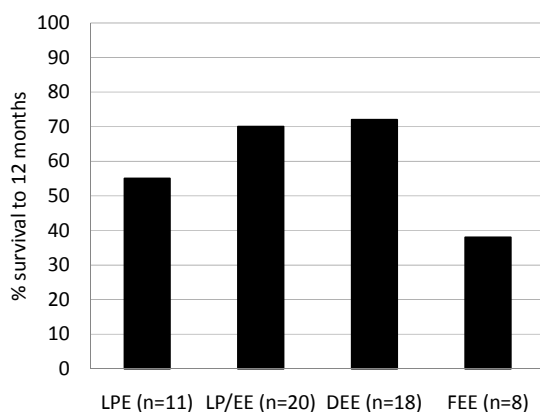
Cell type	Villus		Inter-cryptal area	
	mean	range	mean	range
Lymphocytes	59	27 – 96	69	32 – 99
Plasma cells	20	7 – 49	39	23 – 58
Eosinophils	4	0 – 9	10	2 – 34
Macrophages	6	0 – 12	6	1 – 13
Neutrophils	0	0 – 1	0	0

## Treatment

The most common treatment for equine IBD is prednisolone administered orally (1-2mg/kg *sid*). Lack of response to initial therapy often leads to an increasing dose of prednisolone, a change to oral dexamethasone therapy or parenteral dexamethasone (0.05-0.1 mg/kg q 24-48 h). The treatment period is rarely less than 3 months and can be as long as 2 years (6-9 months most frequent).

## Prognosis

Thirty four (61 %) of the 56 horses for which follow-up data was available were alive at 12 months. The type of inflammatory infiltrate in the intestines of horses in the current study was relevant to the likelihood of survival (Figure 4). Prognosis was good for horses with DEE and LP/EE (approx 70 % survival) supporting previously published observations. Previous reports of horses with circumferential mural bands have documented long-term survival rates of 58 % (7/12) following resection of the affected intestine (Archer *et al.* 2006) and 100 % (28/28) when the intestine was decompressed but not resected (Perez Olmos *et al.* 2006). In a previous study, 89 % (16/18) of horses with segmental eosinophilic colitis were alive 3 to 7 months after surgery (Edwards *et al.* 2000). The reasons for the low survival rate for FEE in the Liphook cases (3/8, 38 %) are unclear. However as all cases underwent intestinal resection and anastomosis this may support the conservative approach of Perez Olmos *et al.* (2006) and indicate that intestinal resection is a questionable procedure in cases of FEE. In previous reports LPE has been associated with a hopeless prognosis (Kemper *et al.* 2000) in contrast to the Liphook study which found that 6/11 (55 %) of LPE cases were still alive 12 months after diagnosis.



**Figure 4:**

Survival rates of IBD subtypes with follow up for at least 12 months

Of the horses in all groups which survived, 25 % (9/36) continued to suffer at least one episode of colic and 6 % (2/36) had other clinical signs of intestinal disease such as weight loss or failure to gain weight. Horses with marked intestinal inflammatory infiltrates were no less likely to survive than horses with mild inflammation ( $p=0.76$ ). In horses with diffuse cellular infiltrates (LPE, LP/EE, DEE) and moderate or marked villous atrophy were less likely to survive than those with mild or no villous atrophy ( $p = 0.03$ ). Villous atrophy was more likely to be present in the FEE (8/12) and LPE (5/11) groups than in the DEE (6/23) and LP/EE (7/27) groups.

## References and further reading

1. Archer DC, Edwards GB, Kelly DF, French NP, Proudman CJ (2006): Obstruction of equine small intestine associated with focal idiopathic eosinophilic enteritis: An emerging disease? *Vet. J.* 171: 504-512.
2. Bassage LH, Johnston JK, Krotec KL, Meyer BS (1997): Eosinophilic enterocolitis associated with recurrent colonic impactions in a mare. *Equine Vet. J.* 29: 322-325.

3. Clark ES, Morris DD, Allen D, Tyler DE (1988): Lymphocytic enteritis in a filly. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 193: 1281-1283.
4. Edwards GB, Kelly DF, Proudman CJ (2000): Segmental eosinophilic colitis: a review of 22 cases. *Equine Vet. J. Suppl.* 32: 86-93.
5. Kemper DL, Perkins GA, Schumacher J, Edwards JF, Valentine BA, Divers TJ, Cohen ND (2000): Equine lymphocytic-plasmacytic enterocolitis: a retrospective study of 14 cases. *Equine Vet. J. Suppl.* 32: 108-112.
6. Lindberg R, Nygren A, Persson SG (1996): Rectal biopsy diagnosis in horses with clinical signs of intestinal disorders: a retrospective study of 116 cases. *Equine Vet. J.* 28: 275-284.
7. MacAllister CG, Mosier D, Qualls CW, Cowell RL (1990): Lymphocytic-plasmacytic enteritis in two horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 196:1995-1998.
8. Packer M, Patterson-Kane JC, Smith KC, Durham AE (2005): Quantification of immune cell populations in the lamina propria of equine jejunal biopsy specimens. *J. Comp. Pathol.* 132: 90-95.
9. Perez Olmos JF, Schofield WL, Dillon H, Sadlier M, Fogarty U (2006): Circumferential mural bands in the small intestine causing simple obstructive colic: a case series. *Equine Vet. J.* 38: 354-359.
10. Rötting AK, Freeman DE, Constable PD, Eurell JA, Wallig MA (2008): Mucosal distribution of eosinophilic granulocytes within the gastrointestinal tract of horses. *Am J Vet Res.* 69: 874-879.
11. Schumacher J, Edwards JF, Cohen ND (2000): Chronic idiopathic inflammatory bowel diseases of the horse. *J. Vet. Int. Med.* 14: 258-265.
12. Scott EA, Heidel JR, Snyder SP, Ramirez S, Whittler WA (1999): Inflammatory bowel disease in horses: 11 cases (1988-1998). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 214:1527-1530.
13. Southwood LL, Kawcak CE, Trotter GW, Stashak TS, Frisbie DD (2000): Idiopathic focal eosinophilic enteritis associated with small intestinal obstruction in 6 horses. *Vet. Surg.* 29: 415-419.

# Pathogenese, Diagnose und konservative Therapie der akuten und chronischen Pankreatitis beim Menschen

## Joachim Mössner\*

Medizinische Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie & Rheumatologie, Universitätsklinikum Leipzig

### Akute Pankreatitis

#### Ätiologie

Gallensteine oder Alkoholmissbrauch sind die häufigsten Ursachen der akuten Pankreatitis. Bei der alkoholinduzierten Pankreatitis handelt es sich oft um den ersten Schub einer bereits chronischen Pankreatitis (siehe unten).

#### Klinik, Diagnostik & Therapie

Die akute Pankreatitis ist eine potentiell tödlich verlaufende Erkrankung, die mit steigendem Schweregrad eine zunehmend individualisierte Therapie erfordert. Die Diagnose der akuten Pankreatitis beruht auf der Anamnese, der klinischen Untersuchung sowie einer sinnvoll eingesetzten Bildgebung und Labordiagnostik. Jeder Patient mit akuter Pankreatitis muss stationär aufgenommen werden, da der Krankheitsverlauf bei Erstvorstellung des Patienten nicht abgeschätzt werden kann. Wichtigstes therapeutisches Element ist die rasche Substitution von Wasser, begleitet von einer suffizienten Schmerztherapie. Hier sind meist Opiatanalgetika erforderlich. Pankreatitis-spezifische Therapieansätze haben sich bislang als wirkungslos erwiesen. Die Rolle der Antibiotika- und Ernährungstherapie hat in den letzten Jahren eine umfassende Neubewertung erfahren. Eine Operation oder eine endoskopische Intervention kann bei schwerkranken Patienten im Einzelfall sinnvoll sein.

### Chronische Pankreatitis

#### Ätiologie

In 80 % aller Fälle geht in Deutschland der chronischen Pankreatitis ein langjähriger Alkoholabusus voraus. Bei der seltenen hereditären Pankreatitis lassen sich in wenigstens der Hälfte der Fälle Punktmutationen des kationischen Trypsins finden. Ferner finden sich bei nicht hereditären Formen, sowohl bei der idiopathischen Pankreatitis als auch bei einigen alkoholinduzierten Fällen, SPINK-Mutationen (Serin-Proteasen-Inhibitoren vom Kasal-Typ). Die Mutationen des kationischen Trypsinogens spielen insbesondere bei der autosomal-dominant vererbten hereditären Pankreatitis eine Rolle, wohingegen SPINK-1- und CFTR-Mutanten auch bei allen anderen Pankreatitisformen gefunden wurden. CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator): Schwere Mutationen, die die Funktion des Membrantransportproteins erheblich beeinträchtigen und in beiden Allelen vorkommen, sind die Ursache einer der häufigsten Erberkrankungen der kaukasischen Rasse, der Mukoviszidose = zystische Fibrose. „Milde“ Mutationen wurden gehäuft bei idiopathischer Pankreatitis gefunden. Bei der vorwiegend in Indien vorkommenden tropischen chronischen Pankreatitis finden sich in 50 % der Fälle N-34-S SPINK-Mutationen.

---

\* Joachim.Moessner@medizin.uni-leipzig.de

Zunehmend Interesse gewinnt auch die sogenannte Autoimmunpankreatitis, die schwierig von einem Pankreaskarzinom zu differenzieren ist und dann fälschlicherweise operiert wird. An die Erkrankung sollte bei folgenden Kriterien gedacht werden: Erhöhung der Gammaglobuline IgG4, Nachweis von Antikörpern gegen Carboanhydrase II, Laktoferrin, Nukleus (ANA), Rheumafaktor (Rf), Alpha-Fodrin (bei Sjögren-Syndrom) und bei typischen morphologischen Veränderungen (sonographisch diffuse Pankreasvergrößerung, „Wurstform“, Hypodensität der Echos, fokale Vergrößerung; in der ERCP irreguläre Gänge, keine Dilatation). Die Erkrankung spricht auf Steroide gut an.

### Klinik

Stadium I: Präklinisches Stadium ohne manifeste Symptomatik mit bereits chronisch entzündlichen Veränderungen des Organs.

Stadium II: Klinische Symptome in Form von rezidivierenden akuten Schüben und sekundären Komplikationen. Mit zunehmendem Untergang von Pankreasgewebe nachlassen der Intensität der klinischen Symptome bei vielen, aber nicht allen Patienten. Einige Patienten zeigen auch ein chronisches Schmerzsyndrom und einen Krankheitsverlauf ohne typische Schübe. Die häufigste Komplikation ist die Entstehung von Pankreaspseudozysten mit unterschiedlichster Symptomatik.

Stadium III: Progrediente exokrine und endokrine Insuffizienz mit zunehmender Diarrhö und Steatorrhö, weiterem Gewichtsverlust sowie Symptomen des Diabetes mellitus.

Leitsymptom ist der rezidivierende oft gürtelförmige Schmerz im Oberbauch sowie Gewichtsverlust. Die Pathogenese der Schmerzen ist vielschichtig. Im Stadium II ist der Gewichtsverlust durch unzureichende Kalorienzufuhr aufgrund nahrungsabhängiger Schmerzen erklärt, im Stadium III durch zunehmende Maldigestion. Bei eingeschränkter exokriner Pankreasfunktion kommen Fettstuhl und andere Merkmale der schweren Maldigestion, wie Folgeerkrankungen des Mangels fettlöslicher Vitamine, hinzu. Das Spätstadium ist charakterisiert durch eine zunehmende endokrine Insuffizienz mit Diabetes mellitus.

Die Symptomatik kann erweitert werden durch Folgeerkrankungen des Alkohol- und Nikotinabusus, wie arterielle Verschlusskrankheit, chronische Bronchitis, Lungenkarzinom, Fettleber, Leberzirrhose mit oder ohne portale Hypertension. Die typische Trias von Gewichtsverlust mit oder ohne Steatorrhö, Diabetes mellitus und Pankreaskalzifikationen findet sich bei 1/3 der Patienten meist erst im Stadium III.

### Komplikationen

Häufigste Komplikation ist die Entstehung von Pseudozysten. In bis zu 5 % ist mit der Entstehung eines Pankreaskarzinoms auf dem Boden der chronischen Pankreatitis zu rechnen. Insbesondere bei der hereditären chronischen Pankreatitis ist aufgrund der jahrzehntelangen chronischen Pankreasentzündung das Karzinomrisiko erhöht.

### Exokrine Insuffizienz

Der Zeitpunkt des Auftretens einer klinisch manifesten Maldigestion ist nicht vorhersehbar. Die Lipasesekretion muss wenigstens zu 90 % erniedrigt sein, bevor es zu einer manifesten Steatorrhö kommt.



### Endokrine Insuffizienz

Die endokrine Insuffizienz geht oft nicht mit der exokrinen Insuffizienz parallel. 20 % der Patienten haben auch nach 10-jähriger Krankheitsdauer noch keinen Diabetes.

Eine Heilung der Erkrankung ist nicht möglich. 10 Jahre nach Diagnosestellung leben nur noch ca. 40 % aller Patienten mit alkoholinduzierter chronischer Pankreatitis. Todesursachen sind aber weniger Multiorganversagen oder Sepsis bei akuten Schüben mit nekrotisierender Pankreatitis, operationsbedingte Letalität oder Spätkomplikationen eines Diabetes mellitus, sondern Erkrankungen aufgrund der „Lebensgewohnheiten“: erhöhtes Risiko ein Malignom, u.a. Lungenkarzinom, zu entwickeln aufgrund des Nikotinabusus und wahrscheinlich auch der gestörten Immunabwehr bei Alkoholabusus; Folgekomplikationen der nikotinbedingten Arteriosklerose; alkoholbedingte Unfälle; inadäquate Insulintherapie bei mangelnder Compliance.

Anamnese, Klinik, Laborparameter und unterschiedliche bildgebende Verfahren ermöglichen eine Charakterisierung des jeweiligen Krankheitszustands. Die Diagnosestellung per se führt nicht zwangsläufig zu einer medikamentösen, interventionell endoskopischen oder operativen Therapie, da es keine kausale Therapie gibt. Voraussetzung zur differenzierten Einleitung einer entsprechenden Therapie ist die exakte Erfassung des Krankheitszustands. Dies impliziert die Erfassung des Schweregrads der exokrinen und endokrinen Insuffizienz, Erfassung der Komplikationen, wie Pseudozystenbildung und Kenntnis der Gangmorphologie. Bei einem nicht heilbaren chronischen Krankheitsbild ist eine stadiengerechte Therapie erforderlich.

### Diagnostik

Bildgebende Verfahren sind wichtig nicht nur in der primären Diagnosefindung, sondern auch zur Beurteilung des jeweiligen weiteren therapeutischen Prozedere. Allerdings liegt bislang nicht ein durch Studien belegter Algorithmus vor, welches bildgebende Verfahren wann einzusetzen ist. In der Regel ist der transabdominale Ultraschall das Verfahren der 1. Wahl, welches wegweisend auch für den Einsatz weiterer Verfahren wie MRCP, ERCP, Endosonographie und CT ist. Die MRCP ist ein wenig invasives Verfahren zum Nachweis von Gallenwegs- und Pankreasgangstenosen und -erweiterungen. Die ERCP wird in der Regel nur noch im Rahmen interventionell therapeutischer endoskopischer Verfahren eingesetzt, z.B. Überbrückung von Stenosen mittels Stents, Entfernung von Pankreasgangkonkrementen nach extrakorporaler Stoßwellenlithotripsie, Drainage von Pseudozysten. Die Endosonographie erlaubt die Abstandsmessung zwischen einer Pseudozystenwand und der Magen- oder Duodenalwand. Mittels zugeschaltetem Doppler-Signal lassen sich Gefäße in der Zystenwand nachweisen, deren Punktion bei der Drainage vermieden werden muss. Die Endosonographie ist derzeit das sensitivste bildgebende Verfahren, um eine chronische Pankreatitis bereits in einem relativ frühen Stadium zu diagnostizieren. Im CT lassen sich ein entzündlicher Pankreaskopftumor, Verkalkungen, die Organkontur und -größe, Pseudozysten nachweisen. Die CT ist weniger untersucherabhängig als der Ultraschall und die Qualität der Bildgebung weniger durch Darmgas beeinträchtigt. Studien müssen klären, ob mittels Endosonographie-gesteuerter Pankreaspunktion das differenzialdiagnostische Problem des unklaren Pankreastumors besser gelöst werden kann.

Therapie

Die symptomatische Therapie gliedert sich in mehrere Arme:

<u>Maßnahme</u>	<u>Ziel</u>
Alkoholkenz	soziale Reintegration Verbesserung der Compliance Verzögerung des Krankheitsverlaufs Reduktion der Komplikationen
Nikotinkarenz	Verzögerung der Arteriosklerose Besserung der Schmerzen Verzögerung des Krankheitsverlaufs Reduktion der Komplikationen
Medikamentöse Schmerztherapie	Schmerzfreiheit oral, sublingual, intravenös, transdermal, peridural, intrathekal, Plexus-coeliacus-Blockade
Interventionelle Endoskopie	
Gallengangsdrainage	Beseitigung einer Cholestase Verhinderung einer sekundär biliären Leberzirrhose Verhinderung einer Cholangitis, Beseitigung des Pruritus
Pankreasgangdrainage	Schmerzfreiheit Verzögerung der chronisch destruktiven Entzündung?
Pseudozystendrainage	Schmerzfreiheit, Rupturverhinderung transkutan, endoskopisch transgastral, -duodenal, -papillär
Pankreasgangsteinentfernung	Schmerzfreiheit Verzögerung der Entzündung? ESWL + endoskopische Steinextraktion
Retroperitoneale Nekrosen	Beschleunigung der Heilung, Beseitigung der transgastralen Drainage
Therapie der exokrinen Insuffizienz	Beseitigung/Besserung der Maldigestion Schweinepankreatin (säuregeschützte Mikrotabletten, -pellets) Konventionelles Pankreatin bei fehlender Magensäure Fettlösliche Vitamine, Diät
Therapie der endokrinen Insuffizienz	Therapie des pankreopriven Diabetes vorübergehend orale Antidiabetika, Insulin
Operation	Schmerztherapie Therapie von Komplikationen Karzinomverdacht Verzögerung des Krankheitsverlaufs?

Literatur beim Verfasser.

## Die exokrine Pankreasfunktion beim kranken Pferd

**Charlotte Sandersen\*, Didier Serteyn, Sigrid Grulke**

Klinisches Department für Kleintiere und Pferde, Universität Lüttich (Belgien)

### Physiologie der exokrinen Pankreasfunktion

Im Gegensatz zur Human- und Kleintiermedizin stellt die exokrine Pankreasfunktion des Pferdes ein wenig erforschtes Gebiet der Veterinärmedizin da. Während die endokrine Funktion des Pankreas in erster Linie die Produktion und Ausschüttung der Hormone Insulin, Glukagon, Somatostatin, pankreatisches Polypeptid und Ghrelin darstellt, dient seine exokrine Funktion der Produktion und der Sekretion des Pankreassafts. Letzterer enthält die zur Verdauung nötigen Enzyme. Beim Menschen werden unter anderem die folgenden Enzyme unterschieden: die proteolytischen Endopeptidasen Trypsin, Chemotrypsin und Elastase, die proteolytischen Exopeptidasen Carboxypeptidase A und B, die lipolytischen Enzyme Lipase, Cholesterolesterase und Phospholipase A und weitere Enzyme wie die Alpha-Amylase, die Ribonuklease, Desoxyribonuklease, die Kollagenase und die Aminopeptidase. Diese Enzyme werden in Form von Proenzymen mit dem Pankreassaft in den Dünndarm sezerniert, wo sie durch enzymatische Aktivität in ihre aktiven Formen gespalten werden. Dabei wandelt das Enzym Enteropeptidase das Proenzym Trypsinogen in Trypsin um, welches dann die Spaltung der anderen Proenzyme vornimmt. Gesteuert wird die Sekretion des Pankreassafts in erster Linie durch vagale Stimulation und durch die 2 Hormone Sekretin und Cholezystokinin. Sekretin wird, ausgelöst vom Eintreffen des sauren Chymus im Dünndarm, von den S-Zellen des proximalen Dünndarms in das Darmlumen sezerniert. In den Pankreaszellen bewirkt es die Produktion eines bikarbonatreichen Pankreassafts. Cholezystokinin wird von den Darmzellen sezerniert, wenn fett- und proteinreicher Chymus den Darm erreicht. Es bewirkt dann die vermehrte Abgabe von Proenzymen in den Pankreassaft. Diese Hormone sind auch für die Geninduktion der beschriebenen Enzyme verantwortlich.

### Besonderheiten der Physiologie der exokrinen Pankreasfunktion des Pferdes

Grundsätzlich sind ähnliche Vorgänge auch beim Pferd zu vermuten, jedoch haben die wenigen Studien zur exokrinen Pankreasfunktion des Pferdes belegt, dass die Sekretion des Pankreassafts einem profusen und kontinuierlichen Schema unterliegt (Alexander & Hickson 1970). Eine neuere Studie (Lorenzo-Figueras *et al.* 2007) belegt, dass im Pankreasgewebe des Pferdes zumindest die Enzyme Amylase, Lipase, Elastase, Trypsin und Chemotrypsin zu finden sind. Bemerkenswert ist dabei eine besonders hohe Konzentration des Enzyms Lipase, da Pferde physiologischerweise eine eher fettarme Ernährung zu sich nehmen. Die Praxis hat jedoch gezeigt, dass Pferde sehr gut Fette verdauen können und sogar bis zu 20 % ihrer Energiezufuhr aus Fettquellen aufnehmen können.

### Erkrankungen des exokrinen Pankreas

Literaturhinweise zu Erkrankungen des exokrinen Pankreas beim Pferd sind selten. Am häufigsten sind Berichte über Pankreatiden, wenn diese auch seltener als bei anderen Tierarten und beim

---

\* Charlotte.sandersen@ulg.ac.be

Mensch anzutreffen sind (Bakos *et al.* 2008). Die chronische Pankreatitis geht häufig mit Gewichtsabnahme, Appetitlosigkeit, Schwäche und rezidivierenden geringgradigen Koliken einher. Manchmal kann bei den betroffenen Pferden eine Gewichtsabnahme bei erhaltenem Appetit festgestellt werden. Ikterus und Fieber können ebenfalls Teil des klinischen Bildes sein (Johnson *et al.* 2009). Akute Pankreatiden sind durch schwere akute Koliken, vergleichbar mit obstruktiver oder nicht obstruktiver Dünndarmsymptomatik, gekennzeichnet, dabei ist der exakte kausale Zusammenhang zwischen Pankreatitis und Ileus nicht geklärt. Häufig wird eine erhöhte Menge an Peritonealflüssigkeit von variierender Zusammensetzung festgestellt. Die Diagnose basiert meist auf klinischer Symptomatik im Zusammenhang mit erhöhten Plasmakonzentrationen an Amylase und Lipase, wobei diese Parameter nicht Bestandteil einer Routinelaboruntersuchung darstellen (Bakos *et al.* 2008). In jedem Fall sollte abgeklärt werden, ob das Labor die Methode zur Messung von Amylase und Lipase für das Pferd validiert hat. Häufig weist die Labordiagnostik in Form von erhöhter Aktivität leberspezifischer Enzyme auf eine Beteiligung der Leber hin. Die anatomische Nähe der beiden Organe legen folgende Hypothesen nahe: Zum einen kann es zum Austritt von pankreaseigenen gewebeschädigenden Enzymen kommen, zum anderen zur Obstruktion des Gallengangs durch lokale Fibrose (Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan und van den Ingh 1985).

Die Ursache der Pankreatitis bleibt meist ungeklärt, jedoch sind unter anderem die folgenden Hypothesen beschrieben worden: Nematodenwanderung (Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan & van den Ingh 1985), bakterielle und virale Infektionen, aufsteigende Entzündungen von Gallen- und Pankreasgang, gastroduodenale Ulzeration (Buote 2003), als Teil der multisystemischen eosinophilen epitheliotropen Erkrankung (Multisystemic Eosinophilic Epitheliotropic Disease, MEED) (Carmalt 2004) oder auch als Folge einer verminderten Perfusion im Zusammenhang eines kardiovaskulären Versagens (Gulke *et al.* 2003).

Neben Pankreatiden sind beim Pferd auch Adenokarzinome des Pankreas beschrieben. Die klinischen Symptome sind dabei ähnlich wie bei einer chronischen Pankreatitis, d.h. Inappetenz, Schwäche, Gewichtsverlust, wiederkehrende Koliken, Fieber und Ikterus (Rendle *et al.* 2006). Außerdem kann es durch Metastasenbildung auch zu Symptomen anderer Organsysteme kommen. Auch die hämatologischen und biochemischen Veränderungen sind unspezifisch und stimmen in der Regel mit denen einer Pankreatitis überein. Zusätzlich können eine Ultraschalluntersuchung von Abdomen und Thorax, eine endoskopische Untersuchung von Magen und Zwölffingerdarm und eine Laparoskopie zur Diagnosesicherung nützlich sein. Eine Punktion von Peritonealflüssigkeit und unter Umständen Pleuraflüssigkeit, die häufig in vermehrtem Umfang vorliegen, ermöglicht eine zytologische Untersuchung. Diese weist in der Regel einen erhöhten Anteil an kernhaltigen Zellen auf. Außerdem können Zellen mit folgenden Veränderung beobachtet werden: Anisozytose, Anisokaryose, variable und erhöhte Kern-Plasma-Verhältnisse, intensive Färbungen des Zytoplasmas und deutliche und zahlreiche Nukleoli. Dabei ist es meist schwierig, wirklich neoplastische Zellen von aktivierten Mesothelzellen zu unterscheiden (LaCarrubba *et al.* 2006).

Nicht nur primäre Pankreasschädigungen führen zur erhöhten Serumaktivität von pankreasspezifischen Enzymen. Zum Beispiel weisen 80 % der Patienten auf Intensivstationen erhöhte Plasmaaktivitäten von Pankreasenzymen auf (Hardt *et al.* 2009). Diese Pankreasschädigungen können unter anderem durch Hypoperfusion der Bauchorgane bei Schock und schweren Operationen, bakterielle Translokation, erhöhte Triglyzeridspiegel, Bildung von Gallenablagerungen und bestimmte Medikamente hervorgerufen werden. Die Beobachtung, dass

mangelnde Perfusion der Bauchorgane bei Sepsis oder septischem Schock zur Mitleidenschaft des Pankreas führt, wurde neben zahlreichen Tiermodellen auch beim Pferd beobachtet (Grulke *et al.* 2003).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die *Intra-vitam*-Diagnose einer Pankreatitis oder eines Adenokarzinoms des Pankreas eine Herausforderung für den Kliniker darstellt und das ein Zusammenführen von Anamnese, klinischer Untersuchung und Laboruntersuchung unabdingbar ist. Andere pathologische Zustände können ebenfalls zur Pankreasschädigung führen. Aufgrund der unspezifischen Symptomatik, ist davon auszugehen, dass Pankreasleiden beim Pferd unterschätzt werden.

## Literatur

1. Alexander F, Hickson JCD (1970): The salivary and pancreatic secretions in the horse. In: Phillipson AT (ed) Physiology of digestion and metabolism in the ruminant. Newcastle Upon Tyne. England Oril Press. 375-389.
2. Lorenzo-Figueras M, Morisset S, Morisset J, Lainé J, Merritt A (2007): Digestive enzyme concentrations and activities in healthy pancreatic tissue of horses. *Am J Vet Res.* 68. 1070-1072.
3. Bakos Z, Krajcsovics L, Toth J (2008): Successful medical treatment of acute pancreatitis in a horse. *Vet Rec.* 162: 95-96.
4. Johnson PJ, Wiedmeyer CE, Messer NT (2009) Conditions of the equine pancreas. *Equine Vet Educ.* 21: 26-29.
5. Sloet van Olsruitenborgh-Oosterbaan M & van den Ingh T (1985) Extrahepatic cholestasis due to pancreas fibrosis in a trotter. *Tijdschr Dierengeneesk* 110, 99-103.
6. Buote M (2003) Cholangiohepatitis and pancreatitis secondary to severe gastroduodenal ulceration in a foal. *Can Vet J.* 44. 746-748
7. Carmalt J (2004) Multisystemic eosinophilic disease in a Quarter Horse. *Quine Vet Educ.* 16: 231-234.
8. Grulke S, Deby-Dupont G, Cassart G, Gangl M, Caudron I, Lamy M, Serteyn D (2003) Pancreatic injury in equine acute abdomen evaluated by plasma trypsin activity and histopathology of pancreatic tissue. *Vet Patho.* 40, 8-13.
9. Rendle D, Hewetson M, Barron R, Baily J (2006). Tachypnoea and pleural effusion and in a mare with metastatic pancreatic adenomacarcinoma. *Vet Rec.* 159, 356-359
10. LaCunrabba A, Johnson P, Whitney M, Miller M, Lattimer J (2006) Hypoglycemia and tumor lysis syndrome associated with peritoneal mesothelioma in a horse. *J Vet Int Med.* 20, 1018-1020.
11. Hardt P, Mayer K, Ewald N (2009). Exocrine pancreatic involvement in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 12. 168-174

## Elektrolyte, Enzyme, Metabolite und Mukus im Duodenalsaft von gesunden und kranken Pferden

**Gabor Köller\*, Albrecht Uhlig, Alice Spallek, Stephan Recknagel, Julia Breuer, Naglaa Gomaa, Gerald F. Schusser**

Medizinische Tierklinik, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig

### Einleitung

Der Duodenalsaft wird aus 3 verschiedenen, dem Magensaft, Gallen- und dem Pankreassekret gebildet. Mit dem Magensaft werden die durch den Magen aufgeschlossene Nahrung und größere Mengen von Schleim sowie Magensäure in das Duodenum befördert. Dort wird der ankommende Magensaft mit der Gallen- und Pankreasflüssigkeit gemischt. Das im Duodenalsaft in hohen Konzentrationen enthaltene Bikarbonat dient in erster Linie der Neutralisation der Magensäure, aber auch dem Schutz vor Pepsin, das im Magensaft enthalten ist (Allen & Flemstrom 2005; Flemstrom & Isenberg 2001). Der im Duodenalsaft vorherrschende pH-Wert liegt zwischen 7,5 und 9.

Mit der Galle gelangen Gallensäuren, Cholesterin, Lecithin, hepatische Lipase und Phospholipase in den Duodenalsaft. Während die Lipase und die Phospholipase für die Spaltung der Fette in Fettsäuren und Glyceride verantwortlich sind, tragen die Gallensäuren, das Cholesterin und Lecithin zur Emulgation und somit zur Mobilisation der Fette und deren Spaltprodukte bei (Borgström 1980).

Aus der Pankreasdrüse gelangen die Vorstufen der Proteasen, die in den Acinuszellen des Pankreas gebildet werden, in den Duodenalsaft. Die Aktivierung dieser Proteasen erfolgt im Duodenalsaft nach einem Zweistufenmechanismus (Rinderknecht 1986). Zuerst wird Trypsinogen, die Vorstufe des Trypsins, in Trypsin durch Abspaltung eines Peptids unter Beteiligung der Enterokinase umgewandelt (Rinderknecht 1986; Mithofer *et al.* 1998). Enterokinase ist nur für das Trypsinogen spezifisch und hat keine weiteren Substrate. Es ist auch gegen natürliche Proteasehemmer resistent (Newman *et al.* 1986; Chen *et al.* 2003). Trypsin ist in der Lage die anderen Zymogene (Enzymvorstufen) zu aktivieren. So wird aus Chymotrypsinogen Chymotrypsin und aus der Proelastase Elastase (Rinderknecht 1986).

Ziel dieser Arbeit war es, die Bestandteile des Duodenalsafts bei Pferden zu untersuchen. Die Zusammensetzung des Duodenalsafts bei Pferden ist in der Literatur nur wenig beschrieben. Meistens wurde der Fokus auf den pH-Wert und die Elektrolyte gelegt (Merritt 1999).

### Material und Methoden

Von 18 Pferden wurde im Rahmen einer Gastroskopie Magensaft und Duodenalsaft endoskopisch entnommen. Die Gastroskopie erfolgte bei sedierten Pferden (20 µg Domosedan/kg KM i.v.). 7 Pferde wurden als klinisch gesund eingestuft, die anderen 11 Pferde wurden aufgrund von Kolik gastroskopiert.

Für die Bestimmung der pH-Werte wurde ein pH-Meter verwendet. Die Bestimmung der Elektrolyte, alkalischen Phosphatase (AP), Amylase, Cholesterin,  $\gamma$ -Glutamyl-Transferase (GGT), Gesamt-

---

\* koeller@vetmed.uni-leipzig.de

kalzium, Gesamteiweiß (TP) erfolgte mit einem Hitachi 912 (Boehringer, Ingelheim) und den entsprechenden Testkits von Roche Diagnostics (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim). Die Bestimmung der Gallensäuren und des Bilirubins erfolgte ebenfalls auf dem Hitachi 912, aber mit einem Testkit von Randox (Randox Ltd).

Lipase wurde mit einem Testkit von Labor + Technik (Labor + Technik, Berlin) bestimmt. Die Trypsinkonzentration wurde unter Verwendung von N-Benzoyl-DL-arginin-4-nitroanilid (BPNA) und mit porzinem Trypsin aus dem Pankreas bestimmt.

Die Bestimmung von Chymotrypsin erfolgte durch Verwendung von N-Benzoyl-L-tyrosin-4-nitroanilid (BTNA) und bovines Chymotrypsin aus dem Pankreas diente als Standard. Durch Glazer *et al.* wurde die In-vitro-Aktivierung von Chymotrypsinogen durch Trypsin mit einer Inkubationszeit von 2 Stunden bei einer Temperatur von 4 °C beschrieben (Glazer & Steer 1977). Das durch diese Aktivierung von Chymotrypsinogen freigesetzte Chymotrypsin konnte mit oben beschriebener Methode bestimmt werden.

Die Konzentration der Glykoproteine wurde durch Oxidation mit Perjodat und Färbung mit Schiff'scher Base nach der Methode von Mantle und Allen bestimmt (Mantle & Allen 1978).

Die Bestimmung von Bilirubin und Gallensäuren im Magensaft erfolgte nach Neutralisation mit den oben genannten Testsystemen.

## **Ergebnisse und Diskussion**

Es wurden pH-Wert, Elektrolyte, Substrate, Metabolite und Enzyme sowie die entsprechenden Zymogene untersucht. In Tabelle 1 sind die Messergebnisse der analysierten Parameter zusammengefasst.

### Elektrolyte:

Der pH-Wert des Duodenalsafts zeigte keinen Unterschied zwischen den gesunden und kranken Pferden (Median: gesunde Pferde: 7,76; kranke Pferde: 7,75). Die Mediane der Konzentrationen der Natrium-, Kalium- und Chloridionen sind in Tabelle 1 aufgeführt. Zwischen kranken und gesunden Tieren gab es keinen signifikanten Unterschied. Merritt (1999) untersuchte ebenfalls die Elektrolyte im Duodenalsaft von Pferden. In dieser Publikation wurde die Natriumionen-Konzentration mit 143,1 mmol/l, die Kaliumionen-Konzentration mit 4,1 mmol/l und die Chloridkonzentration mit 99,2 mmol/l angegeben.

### Proteine, Metabolite und Substrate:

Die Gesamtprotein-Konzentration im Duodenalsaft lag im Median sowohl bei den kranken als auch gesunden Pferden bei 70 mg/l. Glykoproteine sind für die schleimige Konsistenz des Duodenalsafts verantwortlich. Zwischen der Gruppe der gesunden und kranken Pferde konnte kein signifikanter Unterschied der Glykoprotein-Konzentration festgestellt werden. Die Bilirubinkonzentration lag im Median bei 208 µmol/l. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der kranken und gesunden Gruppe festgestellt werden.

Die Gallensäurenkonzentration war bei den untersuchten Pferden im Vergleich zum Blut erwartungsgemäß sehr hoch. Der Median der Gallensäurekonzentration lag bei den gesunden Pferden bei 1147 µmol/l und bei den kranken Pferden bei 1012 µmol/l. Der Unterschied zwischen beiden Werten war nicht signifikant.

Enzyme und Zymogene:

Der Median der Lipaseaktivität lag im Duodenalsaft aller Pferde bei 348 U/l. Zwischen dem Median der Lipaseaktivität der gesunden Pferde (331,65 U/l) und der Lipaseaktivität der kranken Pferde (365,72 U/l) bestand kein signifikanter Unterschied. Der Median der Amylaseaktivität der gesunden Pferde lag bei 7260 U/l. Die Gruppe der kranken Pferde zeigte mit 8380 U/l eine leicht höhere Aktivität. Die Schwankungsbreite der Amylase im Duodenalsaft ist sehr groß. Die kleinste gemessene Aktivität lag bei 1240 U/l und die höchste Aktivität lag bei 55000 U/l. Der Median der Trypsinkonzentration bei gesunden Pferden lag bei 32,6 mg/ml und bei den kranken Tieren bei 25,7 mg/l. Die Chymotrypsin-Konzentration lag bei den gesunden Pferden bei 12,31 mg/ml und bei den kranken Pferden bei 10,41 mg/l. Die Enzymaktivität der alkalischen Phosphatase lag bei der Gruppe mit den gesunden Pferden bei 779 U/l und bei der Gruppe mit den kranken Tieren bei 536 U/l. Dieser Unterschied ist nicht signifikant. Batts *et al.* beobachteten, dass bei Hunden mit gastrointestinalen Krankheiten die Aktivität der Alkalischen Phosphatase, im Vergleich zu gesunden Tieren, reduziert ist (Batt *et al.* 1984). Die Aktivität der GGT zeigte innerhalb einer Gruppe eine große Schwankungsbreite.

**Tabelle 1:** Analysierte Parameter im Duodenalsaft von kranken und gesunden Pferden

	gesunde Pferde (n = 7)	kranke Pferde (n = 11)
<b>pH-Wert und Elektrolyte</b>		
pH-Wert	7,76	7,75
Na (mmol/l)	128	133
K (mmol/l)	4,6	4,1
Cl (mmol/l)	91,8	98,7
<b>Proteine, Metabolite und Substrate</b>		
Gesamtprotein (mg/l)	70	70
Glykoproteine (g/l)	12,1	14,6
BIL-J (µmol/l)	196,1	213,7
Ca (mmol/l)	0,78	0,66
CHOL (mmol/l)	0,16	0,17
GS (µmol/l)	1147	1012
<b>Enzyme und Zymogene</b>		
Trypsin (mg/l)	32,7	25,8
Chymotrypsinogen (mg/l)	7,7	10,1
Chymotrypsin (mg/l)	12,3	10,4
AP (U/l)	779	536
GGT (U/l)	1771	140

Der große Unterschied zwischen der Gruppe mit den gesunden Pferden (Median: 1771,4 U/l) und der Gruppe mit den kranken Pferden (Median: 140,7 U/l) ist nicht signifikant. Unter physiologischen Bedingungen wurden im Duodenalsaft von Ratten GGT-Aktivitäten zwischen 800–1000 U/l gefunden (Battistini *et al.* 1990).



**Magensaft:**

Der pH-Wert des Magensafts der gesunden Pferde lag zwischen 1,5 und 1,9. Dagegen war der pH-Wert des Magensafts in der Gruppe der kranken Pferde signifikant ( $p \leq 0,01$ ) erhöht und lag zwischen 2,3 und 7,5. Die Bilirubinkonzentration im Magensaft kranker Pferde lag (Median: 21,6  $\mu\text{mol/l}$ ) deutlich über den Werten der Gruppe der gesunden Pferde (3,8  $\mu\text{mol/l}$ ). Hervorzuheben ist, dass in einem Fall der pH-Wert des Magensafts bei 7,5 lag. Die in diesem Fall gemessene Bilirubinkonzentration im Magensaft lag bei 119  $\mu\text{mol/l}$  deutlich über dem Medianwert der Gruppe der kranken Pferde. Da Bilirubin aus der Leber über die Galle in das Duodenum gelangt, kann es als Marker für einen möglichen Reflux von Duodenalsaft in den Magen verwendet werden. Der erhöhte pH-Wert des Magensafts bei den kranken Pferden kann auf eine schlechte Magensäureproduktion oder auf einen Reflux von alkalischem Duodenalsaft in den Magen hinweisen. Durch Bestimmung der Bilirubinkonzentration im Magensaft konnte bestätigt werden, dass alle kranken Pferde einen Reflux hatten.

**Literatur**

1. Allen A, Flemstrom G (2005): Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2005 Jan 1;288(1):C1-19.
2. Flemstrom G, Isenberg JI (2001): Gastroduodenal Mucosal Alkaline Secretion and Mucosal Protection. *News Physiol Sci.* 2001 Feb 1;16(1):23-28.
3. Borgström B (1980): Importance of phospholipids, pancreatic phospholipase A2, and fatty acid for the digestion of dietary fat: in vitro experiments with the porcine enzymes. *Gastroenterology.* 1980 Mai ;78(5 Pt 1):954-962.
4. Rinderknecht H (1986): Activation of pancreatic zymogens. *Digestive Diseases and Sciences.* 1986 März 1;31(3):314-321.
5. Mithofer K, Castillo CF, Rattner D, Warshaw AL (1998): Subcellular kinetics of early trypsinogen activation in acute rodent pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 1998 Jan 1;274(1):G71-79.
6. Newman BM, Lee PC, Tajiri H, Cooney DR, Lebenthal E (1986): Pancreaticobiliary factors in the modulation of small intestinal enterokinase in the rat. *Am. J. Physiol.* 1986 Jan ;250(1 Pt 1):G103-108.
7. Chen J, Kukor Z, Le Marechal C, Toth M, Tsakiris L, Raguene O, u. a.(2003): Evolution of Trypsinogen Activation Peptides. *Mol Biol Evol.* 2003 Nov 1;20(11):1767-1777.
8. Merritt AM (1999): Normal equine gastroduodenal secretion and motility. *Equine Vet J Suppl.* 1999 Apr;(29):7-13.
9. Glazer G, Steer ML (1977): Requirements for activation of trypsinogen and chymotrypsinogen in rabbit pancreatic juice. *Analytical Biochemistry.* 1977 Jan ;77(1):130-140.
10. Mantle M, Allen A (1978): A colorimetric assay for glycoproteins based on the periodic acid/Schiff stain [proceedings]. *Biochem. Soc. Trans.* 1978 ;6(3):607-609.
11. Batt RM, Carter MW, Peters TJ (1984): Biochemical changes in the jejunal mucosa of dogs with a naturally occurring enteropathy associated with bacterial overgrowth. *Gut.* 1984; 25(8): 816-823.
12. Battistini B, Chailier P, Brière N, Beaudoin A (1990): Secretion of gamma-glutamyltranspeptidase by the pancreas: Evidence for a membrane shedding process during exocytosis. *Life Sciences.* 1990; 47(26): 2435-2441.

## Equine postoperative ileus: what prokinetics can we use?

Sara C.W. Torfs\*<sup>1</sup>, Cathérine J.G. Delesalle<sup>1,2</sup>, Piet Deprez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Large Animal Internal Medicine, Ghent University (Belgium); <sup>2</sup>Department of Equine Sciences, Medicine Section, Utrecht University (The Netherlands)

### Introduction

In spite of great improvements in knowledge, surgical techniques and postoperative care for colic horses during the past decades, postoperative ileus (POI) is still a major complication of colic surgery. For small intestinal colic, the prevalence of POI can vary from 10 to 50 % at present. This complication does not only increase hospitalisation time and cost, it also has a devastating effect on survival. In a population of horses that had survived for 24 hours after small intestinal surgery, only 34 % of POI-affected horses survived to discharge, compared to 93 % in the group of non-POI-affected horses (Torfs *et al.* 2009).

Once this condition has developed, several treatment options exist. However, neither medical, nor surgical therapy is very successful. Therefore, before, during and after small intestinal surgery, every attempt should be made for the prevention of ileus.

### Pathophysiology

The pathophysiology of equine POI is still subject of research. Both inhibition of excitatory, cholinergic pathways and activation of inhibitory neuronal pathways have been hypothesized as an underlying mechanism. More recently, leukocytic inflammation at the level of the intestinal wall has been proposed as an important factor in the development of POI (Kalff *et al.* 1999; Little *et al.* 2005).

Resident intestinal macrophages, activated by e.g. manipulation or endotoxin, probably initiate the inflammatory response. Various mediators are released, finally causing an influx of circulating leukocytes. Stimulation of alpha-2 adrenoreceptors on intestinal macrophages can lead to the release of nitric oxide (NO), acting in the equine colon and jejunum as an inhibitory neurotransmitter. In rats, intestinal manipulation has been shown to influence the central nervous system through sensitization of afferent neurons, an effect that appears to be mediated by prostaglandins (Doherty 2009). Increased systemic serotonin (5-HT) release in colic horses, causing desensitization of excitatory 5-HT<sub>1a</sub> receptors, could also contribute to the development of ileus (Delesalle *et al.* 2008).

Suggested causative factors inducing these negative responses are small intestinal manipulation, distention or exposure, ischemia-reperfusion lesions and endotoxemia (King & Gerring 1991; Kalff *et al.* 1999; Little *et al.* 2005).

### Strategies for prevention

Several authors have investigated risk factors associated with postoperative ileus. In the preoperative period, significant risk factors are mostly indicators for circulatory shock and/or endotoxemia, for example packed cell volume, capillary refill time and heart rate (Roussel *et al.* 2001, Cohen *et al.* 2004). The quantity of preoperative reflux is another predictor (Torfs *et al.* 2009). This

---

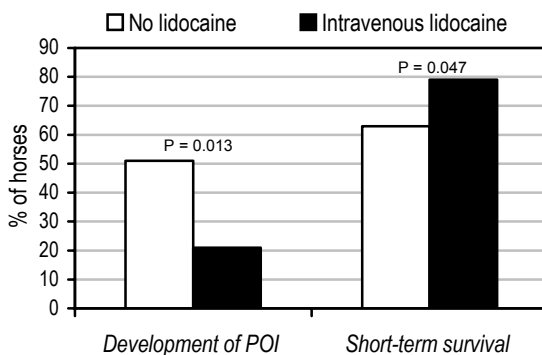
\*Sara.Torfs@Ugent.be

emphasizes the importance of prompt referral and surgery, to avoid the development of endotoxemia and overly distended small intestines.

Once the surgical procedure has started, the major factor predisposing for POI is a small intestinal resection. However, the odds of developing ileus are similar for strangulating and non-strangulating obstructions as long as the circulatory parameters are within normal limits and there is no need for resection, again pointing out the importance of timely surgery (Torfs *et al.* 2009). Intraoperative strategies, contributing to decrease the risk of ileus, are to minimize the size of the abdominal incision and to minimize intestinal manipulation (Doherty 2009). A pelvic flexure enterotomy during surgery might also have a protective effect (Roussel *et al.* 2001).

Postoperatively, the risk of development of POI can be reduced by suppressing intestinal inflammation and controlling the negative effects of endotoxemia. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can play an important role in this, although the most frequently used NSAID, flunixin meglumine, has recently been demonstrated to delay jejunal mucosal recovery by down-regulating the production of beneficial prostaglandins by cyclooxygenase-1 (COX-1). Selective COX-2 inhibitors, e.g. meloxicam, might be used to avoid this problem (Little *et al.* 2007). Alternatively, intravenous lidocaine, when used in addition to flunixin meglumine, can attenuate its negative effects (Cook *et al.* 2008). Furthermore, lidocaine has anti-inflammatory and analgesic properties that can help prevent POI. It does not appear to have a direct prokinetic effect.

In a retrospective study (Torfs *et al.* 2009 and Fig. 1) on the effectiveness of lidocaine in preventing POI and enhancing survival, prophylactic postoperative administration of lidocaine was associated with a significantly reduced incidence of POI (multivariable logistic regression,  $P = 0.013$ ; odds ratio [OR] 0.31; 95 % confidence interval for OR [CI] 0.12-0.78). Postoperative (prophylactic or curative) lidocaine treatment was also significantly associated with enhanced survival, independently of the presence of ileus ( $P = 0.047$ ; OR 0.30; 95 % CI 0.09-0.98).



**Fig. 1:** Retrospective study in 126 horses that had small intestinal colic surgery: Development of postoperative ileus and short-term survival in horses with and without postoperative lidocaine treatment

There are indications that alpha-2 antagonists, such as yohimbine, can help to prevent or improve POI by down-regulating production of inhibitory NO (Doherty 2009). More studies are necessary to examine the clinical effects in equine patients. Other important measures to prevent POI include maintaining correct fluid and electrolyte balances (see Treatment) and early postoperative feeding.

## Treatment

The medical treatment of POI consists of decompression of the stomach, fluid therapy and the administration of anti-inflammatory and prokinetic drugs. Repeat laparotomy is often unsuccessful, but can be inevitable if pain symptoms continue even after stomach decompression, and an obstruction can not be excluded.

Decompression of the stomach can be performed using an indwelling stomach tube or, especially with smaller volumes of reflux, a tube that is removed after every decompression. The necessity for decompression can be indicated by the presence of tachycardia and discomfort or, more reliably, one can check the gastric content by transabdominal ultrasound.

Fluid therapy should not only focus on restoration of hydration and replacement of ongoing fluid losses, but also on correction of electrolyte losses. Hypocalcaemia predisposes horses for ileus and for postoperative death. The prognosis improves if the blood  $\text{Ca}^{2+}$  levels can be corrected. Solutions containing 400 mEq of  $\text{Ca}^{2+}$  diluted in 10 l of Ringer's lactate can be used for this purpose (Delesalle *et al.* 2005). Other important electrolytes are potassium, which can be replaced at a rate of maximum 0.5 mEq/kg bwt/h in a 40 mEq/l solution, and magnesium, often supplemented as calcium-magnesium borogluconate or magnesium chloride.

NSAIDs are important in pain control and in decreasing intestinal inflammation, two very important factors in the development of postoperative ileus (see above). However, the clinician should be aware of their possible detrimental effects on mucosal repair, and also of their abilities to cause renal damage.

## Prokinetic drugs

Prokinetic drugs used in horses have mostly been developed for use in human medicine. Many of the recently developed, more powerful human prokinetics exert their action via the serotonergic system, mostly by stimulating the 5-HT<sub>4</sub> receptor. Until now there is lack of evidence for the presence of a 5-HT<sub>4</sub> receptor in horses, so the usefulness of 5-HT<sub>4</sub>-receptor agonists is questionable. In a recent *in vitro* study, not a 5-HT<sub>4</sub> receptor but a 5-HT<sub>1A</sub>-like receptor was found in the equine jejunum (Delesalle *et al.* 2008).

Currently, lidocaine, metoclopramide and erythromycin are the prokinetic drugs most frequently used for small intestinal problems in horses. Cisapride, a 5-HT<sub>4</sub> agonist, is no longer available.

Lidocaine is administered as a 2 % solution, at a loading dose of 1.3 mg/kg followed by a continuous rate infusion (CRI) of 0.05 mg/kg/min. Usually the treatment is started during anaesthesia, and continued, starting with a new loading dose, as soon as the horse is stabled. If the horse has no signs of decreased intestinal motility, the rate can be halved 24 hours after surgery and discontinued 12-24 hours later.

The curative effects of lidocaine, once a horse is suffering from POI, are not well-documented. A few studies have found a positive effect on the volume and duration of reflux (Malone *et al.* 2006) and on short-term survival (Torfs *et al.* 2009).

Metoclopramide is mediating its effect mainly through stimulation of 5-HT<sub>4</sub> and inhibition of dopamine D<sub>2</sub> receptors. Disadvantageously, D<sub>2</sub> inhibition in the central nervous system can provoke extrapyramidal symptoms (Sanger & Alpers 2008). Metoclopramide is given at a dosage of 0.04 mg/kg/h CRI, or sometimes at 0.05 mg/kg IM QID to prevent adverse extrapyramidal effects. In a retrospective study, no significant effect of the latter dose could be demonstrated (Torfs *et al.* 2009), while there is some evidence for effectiveness of the CRI dosage protocol (Dart *et al.* 1996).

Erythromycin, a motilin receptor agonist, is variably dosed at 0.5-2 mg/kg IV, mostly BID and often diluted in 1 l of crystalloids. Since the higher doses can cause tachyphylaxis, lower doses given as a bolus might be more effective (Sanger & Alpers 2008). Erythromycin might effect the large intestine rather than the small intestine. Adverse effects are mild colic and diarrhoea due to dysbacteriosis. More research on the prokinetic use of this antibiotic drug is warranted.

### Take home message

For optimizing the results of small intestinal surgery in horses, it is important that horses are referred and operated on as early as possible. Incision size and intestinal manipulation should be limited. Anti-inflammatory and/or anti-endotoxemia therapy should be started before surgery, together with intravenous lidocaine treatment as soon as the horse is under general anaesthesia. Postoperatively, these treatments should be continued, supplemented with additional pain control if necessary. Attention should be paid at fluid and electrolyte balances and appropriate corrections should be made.

In case postoperative ileus develops, lidocaine may be combined with metoclopramide. Erythromycine can be used in persistent cases. Some horses may be refluxing up to 10 days before motility is restored.

### References

1. Torfs S, Delesalle C, Dewulf J, Devisscher L, Deprez P (2009): Risk factors for equine postoperative ileus and effectiveness of prophylactic lidocaine. *J Vet Intern Med.* 23:606-611.
2. Kalff JC, Carlos TM, Schraut WH, Billiar TR, Simmons RL, Bauer AJ (1999): Surgically induced leukocytic infiltrates within the rat intestinal muscularis mediate postoperative ileus. *Gastroenterology.* 117:139-141.
3. Little D, Tomlinson JE, Blikslager AT (2005): Post operative neutrophilic inflammation in equine small intestine after manipulation and ischemia. *Equine Vet J.* 37:329-335.
4. Doherty TJ (2009): Postoperative ileus: Pathogenesis and Treatment. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 25:351-362.
5. Delesalle C, Van Acker N, Claeys P, Deprez P, De Smet I, Dewulf J, Lefebvre RA (2008): Contractile effects of 5-hydroxytryptamine (5-HT) in the equine jejunum circular muscle: Functional and immunohistochemical identification of a 5-HT<sub>1A</sub>-like receptor. *Equine Vet J.* 40:313-320.
6. King JN, Gerring EL (1991): The action of low dose endotoxin on equine bowel motility. *Equine Vet J* 23:11-17.
7. Roussel AJ Jr, Cohen NH, Hooper RN, Rakestraw PC (2001): Risk factors associated with development of postoperative ileus in horses. *J Am Vet Med Assoc.* 219:72-78.
8. Cohen ND, Lester GD, Sanchez LC, Merritt AL, Roussel AJ (2004): Evaluation of risk factors associated with development of postoperative ileus in horses. *J Am Vet Med Assoc.* 225:1070-1078.
9. Little D, Brown SA, Campbell NB, Moeser AJ, Davis JC, Blikslager AT (2007): Effects of the cyclooxygenase inhibitor meloxicam on recovery on ischemia-injured equine jejunum. *Am J Vet Res.* 68:614-624.
10. Cook VL, Jones Shults J, McDowell M, Campbell NB, Davis JL, Blikslager AT (2008): Attenuation of ischaemic injury in the equine jejunum by administration of systemic lidocaine. *Equine Vet J.* 40:353-357.
11. Delesalle C, Dewulf J, Lefebvre RA, Schuurkes JAJ, Van Vlierbergen B, Deprez P (2005): Use of plasma ionized Ca<sup>2+</sup> levels and Ca<sup>2+</sup> substitution response patterns as prognostic parameters for ileus and survival in colic horses. *Veterinary Quarterly.* 27:158-172.
12. Malone E, Ensink J, Turner T, Wilson J, Andrews F, Keegan K, Lumsden J (2006): Intravenous continuous infusion of lidocaine for treatment of equine ileus. *Vet Surg.* 35:60-66.

13. Sanger GJ, Alpers DH (2008): Development of drugs for gastrointestinal motor disorders: translating science into clinical need. *Neurogastroenterol Motil.* 20:177-184.
14. Dart AJ, Peuroi JR, Hodgson Dr, Pascoe JR (1996): Efficacy of metoclopramide for treatment of ileus in horses following small intestinal surgery: 70 cases (1989-1992). *Aus Vet J.* 74:280-284.

## Neoplasien des Magen-Darm-Kanals beim Pferd

Anne Reischauer\*<sup>1</sup>, Mareike Dölken<sup>1</sup>, Alice Spallek<sup>2</sup>, Heinz-A. Schoon<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut für Veterinär-Pathologie; <sup>2</sup>Medizinische Tierklinik, Universität Leipzig

### Einleitung

Tumorerkrankungen beim Pferd werden in der Literatur generell als selten beschrieben, wobei das equine Sarkoid, Melanome (v.a. beim Schimmel), Plattenepithelkarzinome der äußeren Haut und Leukosen die häufigsten Neoplasien darstellen.

Primärtumoren des Magen-Darm-Kanals finden selten Erwähnung. Plattenepithelkarzinome der Pars nonglandularis des Magens sowie Adenokarzinome und Leiomyome in Dick- oder Dünndarm sind in wenigen Fallberichten und Übersichtsarbeiten beschrieben. Der häufigste Tumor des Gastrointestinaltrakts stellt laut Literatur das Lymphosarkom bzw. die Organmanifestation einer Leukose dar.

Primärtumoren der Leber und des Pankreas finden nur in einzelnen Fallberichten Erwähnung, jedoch kommt eine Beteiligung der Leber im Rahmen einer Leukose mit oder ohne Manifestation im Magen-Darm-Kanal vor.

Als typische klinische Leitsymptome einer tumorösen Erkrankung im Bereich des Magen-Darm-Kanals werden lange Krankheitsverläufe (Wochen bis Monate) mit Anorexie, Abmagerung, Leistungsabfall, Anämie sowie mit chronischen (rezidivierenden) Koliksymptomen beschrieben. Im Rahmen der klinischen Untersuchung kann nicht in jedem Fall durch eine rektale Palpation der Verdacht einer Neoplasie geäußert werden. Auch hämatologische Untersuchungen sind nicht in jedem Fall hilfreich, da z.B. Leukämien beim Pferd in der Regel aleukämisch verlaufen (Orsini *et al.* 1988; Rendle *et al.* 2006; Taylor *et al.* 2006).

Diese retrospektive Studie bietet einen Überblick über das Auftreten von Tumorerkrankungen im Gastrointestinaltrakt, in Leber und Pankreas im Sektionsgut des Instituts für Veterinär-Pathologie der Universität Leipzig der letzten 109 Jahre.

### Material und Methoden

Im Rahmen einer retrospektiven Studie wurden die Unterlagen aller Sektionen von Pferden, die im Zeitraum vom 01.01.1890 bis 31.12.2008 im Institut für Veterinär-Pathologie der Universität Leipzig durchgeführt wurden, hinsichtlich des Auftretens einer tumorösen Erkrankung ausgewertet. In diesen 109 Jahren wiesen von 4359 sezierten Pferden 87 Tiere (2 %) tumoröse Veränderungen auf, wobei es sich in 77 Fällen (1,8 %) um einen malignen Tumor und bei 56 Tieren (1,3 %) um ein metastasierendes Geschehen handelt. Es sei darauf hingewiesen, dass das Vorliegen von equinen Sarkoiden oder Lipomen (v.a. Lipoma pendulans als Ursache eines Ileus) in dieser Studie nicht berücksichtigt wurden, da nicht mit Sicherheit festgestellt werden konnte, dass diese klassischen, aber oft als Nebenbefund gewerteten Tumoren v.a. in den alten Befunden Erwähnung gefunden haben.

Diese Arbeit umfasst ausschließlich das Auftreten von Tumorerkrankungen im Magen-Darm-Kanal mit Darmgekröse sowie in den Darmanhangdrüsen Pankreas und Leber.

---

\* reischauer@vetmed.uni-leipzig.de

Aufgrund der widersprüchlichen Meinung in der Literatur bezüglich der Dignität von equinen Melanomen (primäre Multiplizität oder metastasierendes Tumorgeschehen) sowie der nach wie vor ungeklärten Pathogenese der Entstehung multizentrischer Leukosen, wird im Folgenden eine Bewertung dieser Tumortypen hinsichtlich der Fragestellung Primär- oder Sekundärtumor nicht vorgenommen, sondern ausschließlich von einer Organmanifestation dieser Tumoren gesprochen.

## Ergebnisse

Von den 87 Fällen einer Tumorerkrankung im Sektionsgut der letzten 109 Jahre handelte es sich bei 34 Pferden um eine tumoröse Affektion des Magen-Darm-Kanals, des Darmgekröses und/oder der Leber.

Im Magen konnte nur bei einem Pferd ein primäres Adenokarzinom mit Metastasen u.a. in der Leber identifiziert werden. Ein Tier wies die Magenmetastase eines Mammarkarzinoms und 2 weitere Pferde die Manifestation einer Leukose auf. Tabelle 1 liefert einen Überblick über die unterschiedlichen Manifestationsformen lymphoproliferativer Erkrankungen mit Affektion des „Magen-Darm-Kanals“ im Sinne dieser Studie. Da es nicht in allen Sektionsfällen möglich war, retrospektiv durch immunhistologische Untersuchungen zwischen B- und T-Zell-Leukosen zu unterscheiden, ist eine gesicherte Aussage über diese Häufigkeit nicht möglich. Anhand der nachgewiesenen Leukosen der letzten 20 Jahre scheinen jedoch die T-Zell-Leukosen zu überwiegen.

Im Darm wurde neben Lymphosarkomen/Leukosen (Tabelle 1) bei 3 Pferden ein primäres Karzinom (mit Lebermetastasen in 2 Fällen), bei einem Fohlen ein fokales Leiomyosarkom sowie bei 2 Schimmeln die Darmmanifestation eines Melanoms nachgewiesen. Als Zufallsbefund ohne klinische Relevanz ist ein Hämangiom im Darm eines Schimmels mit multiplen Melanomen zu werten.

Zusätzlich zu den in Tabelle 1 dargestellten Tumormanifestationen in den Gekröselymphknoten wurden unter anderem die Lymphknotenmanifestation eines Melanoms und eines Plasmozytoms sowie die Metastase eines Hämangiosarkoms und eines Phäochromozytoms, jeweils ohne Darmbeteiligung, festgestellt.

Eine primäre Tumorerkrankung in der Leber konnte nicht nachgewiesen werden. Als Sekundärtumoren traten die Organmanifestation eines Melanoms und eines Hämangiosarkoms sowie die Metastase eines Karzinoms unklarer Herkunft und die eines Granulosazelltumors (alle ohne Affektion von Darm und Gekröselymphknoten) auf.

Primäre oder sekundäre Tumoren des Pankreas konnten im Sektionsgut nicht diagnostiziert werden.

## Diskussion

Von 1890–2008 stellten bei einem Sektionsgut von 4359 sezierten Pferden Tumorerkrankungen in 1,8 % die mittel-/unmittelbare Todesursache der Pferde im Raum Leipzig dar. Statistische Arbeiten über das Auftreten von Tumoren bei Pferden im Sektionsgut existieren ausschließlich aus den 70er Jahren. Sundberg *et al.* (1977) beschrieben hier eine Tumorfrequenz von 3,1 % über einen Zeitraum von 4 Jahren (1970–74). Ebenfalls in den 70er Jahren wurden aus klinischer Sicht einige Studien veröffentlicht. Tumorerkrankungen als Ursache chirurgischer Eingriffe werden hier mit 1,75–3 % angegeben, wobei das equine Sarkoid, Plattenepithelkarzinome und Papillome prozentual deutlich dominieren (Baker & Leyland 1975).



**Tabelle 1:** Manifestationsformen lymphoproliferativer Erkrankungen

Anzahl Pferde	Manifestation			
	Darm	Ln.	Leber	sonstige Lokalisationen <sup>a</sup>
1	+			
4	+	+		
1	+	+	+	
2	+	+	+	+
2 <sup>b</sup>	+	+		+
1	+			+
2		+	+	+
1		+		+
1				+ <sup>c</sup>

Ln. = Gekröselymphknoten; <sup>a</sup> andere Organe der Brust- und Bauchhöhle sowie Kopf- und Halsorgane;

<sup>b</sup> zusätzliche Manifestation im Magen bei einem Pferd; <sup>c</sup> zusätzliche Manifestation in der Magenserosa

Bei 1,3 % der insgesamt sezierten Pferde des eigenen Sektionsguts handelte es sich um ein metastasierendes/multizentrisches Tumorgeschehen. Eine Affektion des Magen-Darm-Kanals inklusive Leber und Pankreas wurde bei 34 Tieren (0,8 %) diagnostiziert. Eine Affektion des Magen-Darm-Kanals und/oder der Leber konnte bei beinahe 40 % der an Tumoren erkrankten Pferde festgestellt werden! Die häufigsten Tumoren stellten hierbei die lymphatischen Leukosen, v.a. die T-Zell-Leukosen dar. Entgegen den Angaben in der Literatur, dass reine Darmmanifestationen einer Leukose vorwiegend B-Zell-Leukosen sind, handelte es sich im eigenen Fall ebenfalls um eine lymphoproliferative Erkrankung der T-Lymphozyten.

Primärtumoren des equinen Pankreas oder der Leber werden in der Literatur nur vereinzelt beschrieben (Church *et al.* 1987; Mueller *et al.* 1992; Rendle *et al.* 2006) und konnten im eigenen Sektionsgut nicht nachgewiesen werden.

Diese Studie zeigt, dass Tumormanifestationen im Gastrointestinaltrakt einen signifikanten Prozentsatz der generell eher selten auftretenden Tumorerkrankungen des Pferdes ausmachen. Neben wenigen Karzinomen stehen lymphoproliferative Erkrankungen, wie in der Literatur beschrieben, im Vordergrund. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass nicht nur die Leber, sondern auch der übrige Gastrointestinaltrakt durchaus als potentieller Zielort einer Metastasierung anzusehen ist. Primärtumoren der Leber und des Pankreas konnten in den letzten 109 Jahren nicht diagnostiziert werden.

## Literatur

1. Baker JR, Leyland A (1975): Histological survey of tumours of the horse, with particular reference to those of the skin. *Vet Rec* 96:419-422.
2. Church S, West J, Baker JR (1987): Two cases of pancreatic adenocarcinoma in horses. *Equine Vet J* 19(1):77-79.
3. Mueller PO, Morris DD, Carmichael KP, Henry MM, Baker JJ (1992): Antemortem diagnosis of cholangiocellular carcinoma in a horse. *J Am Vet Med Assoc* 201(6):888-901.
4. Orsini JA, Orsini PG, Sepesy L, Acland H, Gillette D (1988): Intestinal carcinoid in a mare: an etiologic consideration for chronic colic in horses. *J Am Vet Med Assoc* 193(1):87-88.
5. Rendle DI, Hewetson M, Barron R, Baily JE (2006): Tachypnoea and pleural effusion in a mare with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Vet Rec.* 159(11):356-359.

6. Sundberg JP, Burnstein T, Page EH, Kirkham WW, Robinson FR (1977): Neoplasms of Equidae. J Am Vet Med Assoc 170(2):150-152.
7. Taylor SD, Pusterla N, Vaughan B, Whitcomb MB, Wilson WD (2006): Intestinal neoplasia in horses. J Vet Intern Med 20(6):1429-1436.

## Von Kommensalen und multiresistenten Infektionserregern: Methicillin-resistente Staphylokokken (MRS) bei Pferden

**Birgit Walther\*, Claudia Ruscher, Antina Lübke-Becker, Lothar H. Wieler**

Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen, Freie Universität Berlin

### **Bestandteil der Normalflora bei Pferden: *Staphylococcus spp.***

Staphylokokken sind in der Natur sehr weit verbreitet. Ihr hauptsächliches Habitat sind die Haut und Schleimhäute von Säugetieren, sie sind als residente Keime ein häufiger Bestandteil der Normalflora. Als Kommensalen besiedeln sie unter anderem die Mundhöhle, den Gastrointestinaltrakt sowie Teile des Urogenitaltrakts (Murray *et al.* 1999).

In aller Regel entfalten *Staphylococcus spp.* an ihren Standorten eine benigne oder symbiotische Beziehung zu ihrem Wirt (Murray *et al.* 1999). Einige *Staphylococcus spp.*, insbesondere jene Spezies, die über die Fähigkeit verfügen, Plasma zu koagulieren, wie z.B. *S. aureus* und *S. pseudintermedius*, sind bei Pferden als opportunistische Krankheitserreger bekannt. Unter günstigen Umständen (z.B. Eindringen in das Wirtsgewebe, Besiedlung von Wunden) können diese Erreger zu Infektionserkrankungen führen, insbesondere bei immunschwachen oder chronisch kranken Individuen. Auch auf vorgeschädigter Haut oder Schleimhaut können Staphylokokken durch die Bildung von Toxinen (z.B. exfoliative Toxine oder Toxine mit superantigener Wirkung) eine erhebliche Schädigung entfalten und so progredient auf einen bereits aus anderen Gründen (u.a. Befall durch Ektoparasiten, Pilzinfektionen) bestehenden Entzündungsprozess einwirken.

### **Bedeutung der Methicillin-Resistenz**

Staphylokokken-Isolate, die eine genetisch kodierte Methicillin-Resistenz (*mecA*) erworben haben, werden als MRS bezeichnet. MRS zeigen häufig neben dieser Resistenz gegen  $\beta$ -Laktame zahlreiche weitere Resistenzen, sodass eine effektive chemotherapeutische Behandlung der betroffenen Patienten häufig nur unter Einsatz sogenannter Reserveantibiotika noch möglich ist (Porter *et al.* 2003). Dies gilt auch für die Behandlung von Infektionen durch diese klassischen Eitererger beim Pferd (u.a. Wund- und Augeninfektionen, Infektionen des Genitaltrakts), hier sind insbesondere Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA) und *S. pseudintermedius* (MRSP) zu nennen (Walther *et al.* 2008; Ruscher *et al.* 2009). Die therapeutischen Möglichkeiten mittels für das Pferd zugelassener Antibiotika sind in diesen Fällen schnell erschöpft (Walther *et al.* 2008; Weese 2004).

### **Epidemiologie von equinen MRSA**

MRSA gelten als einer der Hauptverursacher nosokomialer Infektionen (NI) in klinischen Einrichtungen der Human- und inzwischen auch der Veterinärmedizin weltweit (Walther *et al.* 2006), doch während die Epidemiologie von MRSA-Infektionen in der Humanmedizin seit vielen Jahren intensiv untersucht wird und u.a. zu erheblichen Verbesserungen im Infektionsschutz geführt hat, ist das Wissen über diese Infektionserreger in der Veterinärmedizin bislang vergleichsweise gering. Es wird vermutet, dass die MRSA-Epidemiologie bei Pferden nicht genau den gleichen Regeln folgt, wie sie für die Humanmedizin gelten (Weese 2007).

---

\* walther.birgit@vetmed.fu-berlin.de

Die Möglichkeit der Transmission von *S. aureus*, insbesondere MRSA, zwischen Menschen und Tieren galt bis vor wenigen Jahren als eher unwahrscheinlich. Sehr lange war die Ansicht allgemein verbreitet, dass sich bei unterschiedlichen Wirten eigene *S.-aureus*-Populationen entwickelt hatten. Im Gegensatz hierzu zeigen kürzlich veröffentlichte Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe, dass bestimmte, bei Pferden weltweit häufig auftretende genetische MRSA-Linien in enger Beziehung zu humanen Isolaten der gleichen Linien stehen (Walther *et al.* 2009). Diese MRSA-Linien, die bei verschiedenen Wirtsspezies (hier: Pferd, Mensch) nachgewiesen werden, nennen wir Extended Host Spectrum Genotypes (EHSG) (Walther *et al.* 2009). Da ein natürliches Habitat von *S. aureus* der menschliche Nasenvorhof ist und dieser bei ca. 20 % der Bevölkerung permanent und ca. 60 % transient nasal kolonisiert ist (Kluytmans *et al.* 1997), stellt sich hier zunehmend die Frage der Häufigkeit der Übertragung von MRSA zwischen Tierarzt und Patient bzw. allen Personen, die in unmittelbarem Kontakt mit den Patienten stehen sowie den zahlreichen möglichen Folgen (Walther *et al.* 2006; Walther *et al.* 2009; Walther *et al.* 2006; Weese *et al.* 2005).

### Die Epidemiologie von MRSP bei Pferden: ein unbekanntes Feld

Seit einiger Zeit ist bekannt, dass die Staphylokokken der Intermedius-Gruppe (SIG) 3 verschiedene Spezies umfassen, unter denen *S. pseudintermedius* (und nicht *S. intermedius*) wohl die bedeutendste klinische Relevanz besitzt (Bannoehr *et al.* 2007). Die durch MRSP hervorgerufenen Infektionen bei Pferden zeichnen sich häufig durch eine absolute Multiresistenz aus (Ruscher *et al.* 2009). Über die Ursachen für das Auftreten und die Verbreitung von MRSP bei Pferden ist jedoch noch weit weniger bekannt als über equine MSRA. Erste Publikationen lassen vermuten, dass auch hier bestimmte klonale Linien scheinbar einen selektiven Vorteil gegenüber anderen haben (Bannoehr *et al.* 2007; Black *et al.* 2009). Auch für MRSP muss eine prinzipielle Übertragbarkeit zwischen Pferd und Mensch angenommen werden (Geoghegan *et al.* 2009; Van Hoovels *et al.* 2006). Inwieweit auch hier EHSG eine mögliche Rolle spielen könnten, ist derzeit ungeklärt.

### Literatur

1. Murray PR, Baron EJ, Landry FC, Jorgensen JH, MA P (1999): Manual of Clinical Microbiology, Washington DC, pp 397-398.
2. Porter R, Subramani K, Thomas AN, Chadwick P (2003): Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* on admission to intensive care: incidence and prognostic significance. *Intensive Care Med.* 29:655-658.
3. Walther B, Lübke-Becker A, Wieler LH (2008): Wundinfektionen durch methicillinresistente *Staphylococcus* spp. (MRS) bei Kleintieren und Pferden: Klinische Bedeutung, Therapie und Prophylaxe. *Tierärztliche Praxis: Ausgabe K, Kleintiere, Heimtiere* 36:5-10.
4. Ruscher C, Lübke-Becker A, Wleklinski CG, Soba A, Wieler LH, Walther B (2009): Prevalence of Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from clinical samples of companion animals and equidae. *Vet. Microbiol.* 136:197-201.
5. Weese JS (2004): Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses and horse personnel. *Vet. Clin. North. Am. Equine. Pract.* 20:601-613.
6. Walther B, Friedrich AW, Brunnberg L, Wieler LH, Lübke-Becker A (2006): Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in veterinary medicine: a "new emerging pathogen"? *Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr.* 119:222-232.
7. Weese JS (2007): MRSA infection in horses. *Vet. Rec.* 161:359-360.

8. Walther B, Monecke S, Ruscher C, Friedrich AW, Ehricht R, Slickers P, Soba A, Wleklinski CG, Wieler LH, Lübke-Becker A (2009): Comparative molecular analysis substantiates a zoonotic potential of equine Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *J. Clin. Microbiol.* 47:704-710.
9. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H (1997): Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin. Microbiol. Rev.* 10:505-520.
10. Walther B, Wieler LH, Kohn B, Brunnberg L, Lübke-Becker A (2006): Occurrence and clonal spread of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a small animal hospital Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift (BMTW).
11. Weese JS, Rousseau J, Traub-Dargatz JL, Willey BM, McGeer AJ, Low DE (2005): Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses and humans who work with horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 226:580-583.
12. Bannoehr J, Ben Zakour NL, Waller AS, Guardabassi L, Thoday KL, van den Broek AH, Fitzgerald JR (2007): Population genetic structure of the *Staphylococcus intermedius* group: insights into agr diversification and the emergence of methicillin-resistant strains. *J. Bacteriol.* 189:8685-8692.
13. Black CC, Solyman SM, Eberlein LC, Bemis DA, Woron AM, Kania SA (2009): Identification of a predominant multilocus sequence type, pulsed-field gel electrophoresis cluster, and novel staphylococcal chromosomal cassette in clinical isolates of *mecA*-containing, methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. *Vet Microbiol.*
14. Geoghegan JA, Smith EJ, Speziale P, Foster TJ (2009): *Staphylococcus pseudintermedius* expresses surface proteins that closely resemble those from *Staphylococcus aureus*. *Vet. Microbiol.*
15. Van Hoovels L, Vankeerberghen A, Boel A, Van Vaerenbergh K, De Beenhouwer H (2006): First case of *Staphylococcus pseudintermedius* infection in a human. *J. Clin. Microbiol.* 44:4609-4612.

## West Nile Virus in the horse, where are we?

**Marianne M. Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan\***

Department of Equine Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Utrecht University, The Netherlands

### Introduction

The rapid spread of Blue Tongue through Western Europe illustrates that the threat of exotic vector borne diseases in European horses can no longer be thought of as 'impossible'. The veterinarian inevitably has a central role in the early recognition, detection and confirmation of new diseases in our area.

Many factors influence the epidemiology of infectious diseases among human and animal populations. The mechanisms of transmission are important factors for the successful spread of a new disease in an unprotected, immunologically naïve population. A very important example of the rapid and extensive spread of an equine disease is provided by the equine influenza epidemics in Australia in 2007. All the problems were the direct result of one imported subclinically infected animal.

Considering that insect vectors can easily escape or by-pass quarantine measures, vector-borne infectious diseases require special and specific epidemiologic considerations. International interest in equine vector-borne diseases has increased as result of recent infections such as West Nile Virus outbreaks in Italy and Austria and reports of infectious anaemia in France.

The most important reasons for the increase in incidence of vector-borne diseases include the increased mobility of humans, animals and animal products through international trade, the effects of global warming and climate change, and the increasingly careful use of agricultural pesticides.

Competent vectors for West Nile Virus (WNV), such as *Culex*, *Aedes* en *Ochlerotatus* spp., are present in Western Europe. Furthermore, Western Europe has direct contacts with endemic areas through wild bird migrations. The very rapid spread of WNV in the USA makes it clear that the Netherlands or Germany have the potential to be similarly affected. The European Committee agrees on this point and has already (in 2004) asked that all member states investigate all unexplained encephalitis cases. The Netherlands takes an active part in this project. However, until the present time all samples have been negative (excepting horses that were imported from endemic areas).

In the Netherlands WNV is not a notifiable disease, and this is based on the fact that the horse is a 'dead-end host'. However, there is some discussion as to whether it may be considered to be an equine viral encephalopathy. This will become clearer after the revision of the new European Animal Health Regulations.

As WNV infections are also a human problem, it is of great importance that any outbreaks of WNV among horses is detected early.

---

\* m.sloet@uu.nl

### **Aetiology and pathogenesis**

WNV is a Flavivirus transmitted by mosquitoes which is endemic in Africa, East Asia, North and South America and parts of Europe. The virus was first isolated in 1937 in a woman with fever in the West Nile district in Uganda. Birds proved to be the reservoir and, like the horse, the human was a 'dead-end' host. Later human cases in Israel showed meningo-encephalitis in addition to fever. In 1960 there was a limited outbreak in France and in 1990 there was a large scale outbreak in South-Africa. In 1996 an extensive outbreak occurred in Romania immediately around Bucharest; WNV infection was confirmed in almost 400 people showing neurologic symptoms. *Culex pipiens pipiens* was the most important vector. The underlying cause for the large outbreak which involved humans and several animal species including horses, in the USA between 1999 and 2004 is still unknown. The WNV was able to replicate in many bird and mosquito species. Some of these mosquito species are bridge-vectors as they suck blood from both birds and humans.

Following a bite from an infected mosquito a low-grade viraemia occurs first, then the virus replicates in the lymph nodes and subsequently spreads to the neural tissues either by passing the blood brain barrier or by direct transmission through axons.

### **Epidemiology**

People and animals become infected following the bite of certain kinds of mosquitoes that are infected with WNV. The virus can replicate in mosquitoes and vertical transmission in mosquitoes is possible. In people vertical transmission from mother to child is also possible. Horses (and people) are "dead end hosts", this means that the replication of the virus in these hosts is so limited that a mosquito that sucks blood from these hosts does not become infected. In the USA, WNV has been detected in over 60 different mosquito species. Species of the genus *Culex* are the most important vectors for people. Which mosquito species are the most important for infecting horses is not known. Birds are the reservoir for WNV and in the USA, WNV is found in over 300 bird species. The American crow has played an important role and is still the most commonly infected species in surveillance studies. WNV infection is seasonal because infection is related to the number of mosquitoes and because viral replication in mosquitoes needs a higher ambient temperature. Antibodies against WNV can also be found in dogs and cats, but these species do not normally show any significant clinical symptoms. Occasionally the diagnosis is made in people or horses that have travelled overseas.

For a successful spread of WNV in Europe an unknown mix of the right vector species, the right population number of vectors, sufficient reservoir animals and a sensitive population are required.

### **Clinical symptoms**

Infection with WNV does not always lead to signs of illness in people or horses. Whether a horse develops clinical signs is mainly dependent on differences between virus strains but also on the infection dose and the immune status of the host. In humans, only about 10 % of infections result in clinical illness.

In horses systemic signs of WNV consist of low grade fever (38.6-39.4°C), anorexia and dullness. In some cases colic seems to be the first clinical sign. Neurological signs can be very variable. Some horses start with abnormal gait and others with muscle fasciculation or an abnormal mental status.

The muscle fasciculation often starts around the eyes and the muzzle and may be limited to this area. However, in some cases the whole body and all four limbs can be affected. Abnormal mentation means that a normally quiet horse can become very excited and a nervous horse can be very quiet. Incidentally the signs may resemble narcolepsia. Neurological signs often appear abruptly and progress quickly. The spinal cord pathology may induce ataxia and paresis; both fore and hind limbs can be affected and signs may be both unilateral and bilateral.

Other diagnoses in the differential list include:

- EHV1 neuropathy, botulism and lolitrem-intoxication should be considered if several horses show similar clinical signs
- trauma and bacterial meningoencephalitis should be considered if a single animal is affected.

### **Diagnosis**

The diagnosis WNV infection will probably not be established if the horse only shows limited fever. However, if the case also shows neurological signs, WNV must be considered and a serum sample then should be sent to a laboratory that is able to perform the IgM ELISA or a blocking ELISA (IgG and IgM) for WNV. Antibodies to WNV do not normally occur in the Netherlands or West Germany. The manufacturer of the vaccine claims that vaccination does not provoke IgM antibodies against WNV and older infections also give a weak positive response in an IgM ELISA. Therefore, this type of ELISA can be used to differentiate between a recent infection and an older infection or a vaccinated horse.

Antibody determination in cerebrospinal fluid is even more reliable in establishing a causal relationship between neurological signs and WNV infection. Antibodies appear slightly earlier in cerebrospinal fluid than in blood. The white cell count and the protein concentration are also increased in the cerebrospinal fluid of an infected horse. A cerebrospinal fluid tap can also be performed immediately after death if the owner does not want a post mortem examination. In the Netherlands the screening tests are performed by the Animal Health Service (Deventer) and the confirmation is made by the National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) by means of the plaque reduction neutralisation test (PRNT).

### **Post mortem examination**

In horses that have died of WNV, a polioencephalomyelitis will be found. The macroscopic changes can be very subtle and limited to small haemorrhagic foci in the brain and spinal cord. Whilst performing a post mortem examination on a suspected WNV case, it is important to prevent cross contamination. When a horse is referred for post mortem examination it is important also to warn the pathologists in advance.

### **Therapy and prevention**

As the horse is a 'dead end host', there are no European or regional rules for the prevention and eradication of WNV. Specific measures in horses have no influence on the spread of the disease, however, if WNV reaches our area it would be wise to take preventive measures. There are several



vaccines licensed in the USA for prevention of WNV. Recently an 'inactivated vaccine', *Duvaxyn WNV®* (Fort Dodge), was been licensed in Europe. In the Netherlands a small trial was performed at Utrecht University in cooperation with the Animal Health Service (Deventer). The vaccine claims a very high protection rate and the experiences in the USA also suggest that vaccination is extremely effective. Prevention of insect bites is also very important. In the USA specific campaigns are undertaken to inform the general public of the risks of mosquito bites and WNV. With relatively simple measures the number of mosquito breeding sites can be reduced by eliminating stagnant water sources (discarded tyres, bird baths, buckets, ceramic pots etc). Mosquitoes may breed in any puddle that lasts for more than four days. Humans are advised to wear long sleeves and use proper insect repellents. The same measures would be effective for horses. Treatment of a WNV infection is only symptomatic as there is no specific therapy.

### Conclusions

At the moment the expectation is that WNV will occur in The Netherlands and Germany in the near future. It is important to consider WNV as a differential diagnosis in horses with neurological problems, especially in the summer months when mosquitoes are active. It also seems wise to check dead birds and dead horses without a clear diagnosis for WNV.

### Further reading

1. Koopmans M, Martina B, Reusken C, Van Maanen C (2007): West Nile Virus in Europe: waiting for the start of the epidemic? In : Emerging pests and vector-borne diseases in Europe. Eds. Takken W. and Knols BGJ. Wageningen Academic Publishers, pp 123-151.
2. Long MT (2007): Flavivirus infections. In: Equine infectious diseases. Eds. Sellon DC and Long MT. Saunders Elsevier, St. Louis, pp. 198-206.
3. Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan MM, Goehring LS, Koopmans MPG, van Rijn PA, van Maanen C (2009): 'Emerging vector-borne diseases' bij het paard. Tijdschr Diergeneesk.; 134: 439-447.
4. [http://www.oie.int/eng/maladies/fiches/a\\_A110.htm](http://www.oie.int/eng/maladies/fiches/a_A110.htm).
5. <http://www.paardenkracht.net/media/default.aspx/emma/org/1136726/F971637018/Ministerie%20van%20LNV%20en%20paardenziekten%20handouts.pdf>.
6. [http://www.minInv.nl/portal/page?\\_pageid=116,1640461&\\_dad=portal&\\_schema=PORTAL&p\\_document\\_id=110200&p\\_node\\_id=1988473&p\\_mode=BROWSE](http://www.minInv.nl/portal/page?_pageid=116,1640461&_dad=portal&_schema=PORTAL&p_document_id=110200&p_node_id=1988473&p_mode=BROWSE).

## West-Nil-Vakzine in den USA

**Lutz S. Goehring\***

Colorado State University, Fort Collins, Colorado, USA

Das West-Nil-Virus (WNV) tauchte im Spätsommer 1999 zum ersten Mal in den USA auf. Wie das Virus in die USA gelangt ist, bleibt bis heute ein Rätsel. Davor galten das Virus und seine Infektion bei Mensch und Pferd als eine der vielen exotischen Erkrankungen in „anderen“ Teilen der Welt. Beim Menschen kann jede Altersgruppe infiziert werden, und die klinische Symptomatik umfasst Fieber, Müdigkeit und heftige Kopfschmerzen über einen Zeitraum von 10–20 Tagen. Beim älteren oder abwehrgeschwächten Mensch sowie beim Pferd (jede Altersgruppe) kann es nach Infektion zu einer Enzephalitis-Myelitis mit bleibender Schädigung des zentralen Nervensystems kommen. Da die bleibende Ataxie und Parese beim Pferd einen Sicherheitsaspekt mit sich bringen, führen diese bleibenden Schäden schnell zur Euthanasie des Pferdes. Eine Infektion kann beim Pferd, allerdings selten, direkt tödlich verlaufen.

Nach der ersten Erkrankungswelle im Jahre 1999 hoffte man, dass das Virus den kommenden Winter nicht überstehen würde. Neue Fälle im Frühsommer 2000 zeigten jedoch das Gegenteil. Auch breitete sich das Virus über den gesamten Nordosten hin aus und zog weiter in Richtung Westen bis an den Mississippi. Die Verschleppung des Virus wird durch Zugvögel möglich gemacht, welche in endemischen Gebieten durch den Vektor, die Mücke, infiziert werden. Die Südstaaten der USA waren besonders schlimm betroffen, da das Klima dort den Vektor nicht in eine Winterpause zwingt (Long 2007).

Fort Dodge Animal Health erklärte sich bereit einen Impfstoff auf einem bereits bestehenden und erfolgreichen Prinzip zu entwickeln. Das Basisprinzip für diesen Impfstoff war die Vakzine gegen die virale Pferdeenzephalitis (Eastern/Western/Venezuelan Equine Encephalitis), wogegen in den USA bereits seit Jahrzehnten erfolgreich geimpft wird. Das Resultat dieser Forschungen war ein inaktiver Impfstoff, welcher den in Amerika isolierten Stamm enthält, mit einer metabolisierbaren Ölemulsion als Adjuvans. Dieser Impfstoff erhielt eine vorläufige Lizenz. Dies bedeutet, dass der Impfstoff verabreicht werden darf, muss aber in einer laufenden Studie Wirksamkeit zeigen. Der Senat eines jeweiligen Staates muss darüber hinaus eine Impferlaubnis erteilen.

Fort Dodge erhielt die vollständige Lizenz im Jahr 2003, nachdem in Vaccination-Challenge-Experimenten die Effizienz des Impfstoffes nachgewiesen wurde. 2005 brachte Merial einen WNV-Impfstoff auf den Markt, der auf demselben Prinzip beruhte wie der Merial Influenza-Impfstoff mit dem Kanarienvirus als Vektor. Die Effektivität dieses Impfstoffs wurde im Vaccination-Challenge-Experiment nachgewiesen, bevor die permanente Lizenz erteilt wurde. Im Frühjahr 2006 kam Intervet mit einem recombinant vectored Impfstoff gegen WNV auf den Markt, der ein stark attenuiertes Yellow Fever Virus als Rückgrat benutzt, ähnlich wie das Kanarienvirus im Merial Produkt.

Alle 3 Impfstoffe haben derzeit eine volle Lizenz und haben ihre Effektivität nicht nur in Virämie-Studien gezeigt, sondern auch im Infektionsexperiment mit einer intrathekalen Virusverabreichung.

---

\* lgoehrin@lamar.colostate.edu

Nach Grundimmunisierung wird 1-mal jährlich geimpft. Jährliche Wiederholungsimpfungen sollten im Frühjahr stattfinden. In Gegenden mit ganzjähriger Mückenpräsenz wird eine Wiederholungsimpfung alle 6 Monate angeraten (Wilson & Pusterla 2007).

WNV-Infektion – die Situation im Staat Colorado: Innerhalb von 6 Jahren wurden 3 Impfstoffe für das Pferd entwickelt. Alle 3 Produkte geben einen vollständigen und sehr guten Impfschutz. In Colorado wurden 2002 noch ungefähr 800 Pferde mit der Diagnose „West-Nil-Myelitis/-Enzephalitis“ euthanasiert oder geschlachtet. Zwar war der Fort Dodge Impfstoff 2002 in Colorado vom Senat in Denver zugelassen worden, jedoch glaubten nur wenige, dass das WN-Virus sich weiter westwärts ausbreiten würde. Die Impfbereitschaft um gegen WNV zu impfen hat 2003 schlagartig zugenommen, und die Zahl der Pferde, die an einer WNV-Infektion erkrankten, fiel dramatisch ab. Seit 2004 bis heute sehen wir vereinzelt WNV-Fälle nicht geimpfter Pferde. Die Erkrankungs- und Sterberate beim Menschen ist dagegen über die Jahre hinweg unverändert geblieben.

### **Literatur**

1. Long MT (2007): Flavivirus Infections. Equine Infectious Diseases. DC Sellon and MT Long. St. Louis MO, Saunders Elsevier: 198-206.
2. Wilson WD, Pusterla N (2007): Immunoprophylaxis. Equine Infectious Diseases. DC Sellon and MT Long. St. Louis, MO, Saunders Elsevier: 556-577.

## Pferdeimpfstoffe – Verträglichkeit und Effektivität

**Lutz S. Goehring\***

Colorado State University, Fort Collins, Colorado (USA)

Seitdem Sir Edward Jenner 1796 bewusst den ersten Impfstoff gegen die Pocken verabreicht hat, hat sich viel getan in der Impfstoffforschung für Mensch und Tier. Die ersten Tetanus-Impfungen wurden ab 1924 verabreicht, und die ersten Pferde wurden während des 2. Weltkriegs gegen Tetanus geimpft. Hiernach wurde eine ganze Reihe von Impfstoffen für das Pferd entwickelt. Die Palette umfasst gegenwärtig Impfstoffe gegen Tetanus, die Pferdeinfluenza (EI), gegen die equinen Herpesviren 1 und 4 (EHV), die Tollwut, das Equine Arteritis Virus (EAV) und weltweit natürlich gegen regional wichtige Erreger oder Toxine (Wilson & Pusterla 2007).

### Welche Gruppen Impfstoffe kennen wir?

1. inaktivierte oder tote Impfstoffe
2. Subunit-Vakzine
3. lebend-attenuierte (modified live virus) Impfstoffe (MLV)
4. recombinant-vectored und Chimera-Impfstoffe
5. DNA-Impfstoffe

Auf dem amerikanischen Markt sind zurzeit alle Impfstoffvarianten erhältlich, mit Ausnahme eines DNA-Impfstoffs. Inaktivierte Impfstoffe enthalten abgetötetes Virus, als ganzes oder ausschließlich als Teile der Hülle, sogenannte Subunit-Impfstoffe, wobei der Subunit-Impfstoffe als Marker-Impfstoff verwendet werden kann. Die Antikörperproduktion beim Subunit-Impfstoff ist beschränkt in der Palette und man kann dadurch beim individuellen Tier unterscheiden, ob es geimpft wurde oder eine natürliche Infektion durchgemacht hat. Diese Impfstoffe enthalten kein replizierfähiges Virus und sind weltweit die am häufigsten erhältlichen Impfstoffe.

Bei der human eingesetzten Pockenschutzimpfung handelte es sich wohl um den ersten Lebendimpfstoff der Weltgeschichte. Dies war kein attenuiertes Impfvirus, sondern hier wurde das Kuhpockenvirus als Impfvirus eingesetzt. Das Virus in einem lebend-attenuierten (MLV) Impfstoff wird über mehrere Passagen in einer speziesfremden Zellkultur abgeschwächt oder attenuiert, wobei Mutationen in der Erbsubstanz auftreten. Alternativ werden im Laboratorium kritische Teile der Erbsubstanz entfernt, wodurch diese Impfvirusstämme an Pathogenität einbüßen. Diese Viren sind immer noch in der Lage sich im Wirt zu replizieren. Da das Impfvirus auf eine annähernd gleiche Weise mit dem Immunsystem in Kontakt tritt wie das Feldvirus, kommt es zu einer sehr effizienten und sehr ähnlichen Immunantwort, vergleichbar mit einer Infektion des Feldvirus. Je mehr Mutationen bei diesem Abschwächungsvorgang auftreten, desto geringer ist das Risiko einer Rückmutation vom Impfstamm in das ursprüngliche Feldvirus. Die Möglichkeit einer Rückmutation bei MLV-Impfstoffen kann jedoch nie ganz ausgeschlossen werden und hat einige wenige Male dazu geführt, dass ein Impfstoff komplett vom Markt genommen wurde. Für das Pferd sind in den USA mehrere MLV-Impfstoffe im Handel, unter anderem gegen EHV-1 und EAV. Auch bei MLV ist es möglich als Marker-Impfstoff eingesetzt zu werden.

---

\* lgoehrin@lamar.colostate.edu

Bei Rekombinant- oder Chimera-Impfstoffen wurden bestimmte hochimmunogene Gensequenzen eines pathogenen Feldvirus in die Erbsubstanz eines für die Zielgruppe apathogenen Virus eingebaut. Beispiele sind der Influenza- oder der West-Nil-Virus-Impfstoff von Merial, oder der West-Nil-Virus-Impfstoff von Intervet, wobei entweder das Kanarienvirus (Merial) oder ein stark attenuiertes Yellow Fever Virus (Intervet) als Rückgrat oder Trägervirus für die Gensequenzen gewählt wurde. Bei DNA-Impfungen wird kahle DNA appliziert, um im Wirt von Antigen-Presenting Cells (APC) aufgenommen zu werden. Es kommt zur Transfektion in der Zelle, wobei genau diese DNA-Stücke gelesen werden und in die entsprechenden Proteine umgesetzt werden, welche dann in die Zellmembran der APC eingebaut werden. Somit übermittelt die APC dem Immunsystem Proteinstrukturen, Antigene, wogegen eine Immunantwort eingeleitet wird. Beide Varianten eignen sich, um als Marker-Impfstoff eingesetzt zu werden (Wilson & Pusterla 2007).

### **Impfstoffe und die Immunantwort**

Zielsetzung einer Impfung ist es, die Infektion mit einem Krankheitserreger oder die Pathogenese eines Toxins zu verhindern. Eine Schutzimpfung sollte 3 Bereiche abdecken: Initiierung der: 1. Antigen-spezifischen (Serum-)Antikörperproduktion (IgG), 2. der Antigen-spezifischen mukosalen Antikörperproduktion (IgA) und 3. Aktivierung der zellulären Abwehr mit den Antigen-spezifischen zytotoxischen T-Lymphozyten (Cytotoxic T Lymphocytes, CTL). Hierbei kommen Memory-Lymphozyten mit antigenpräsentierenden Zellen (APC) in Kontakt. Abhängig davon, welche Memoryzellen aktiviert werden, kommt es zur humoralen T-Helfer-Lymphozyt-Typ-2-Antwort, der Produktion von Antikörpern durch B-Lymphozyten oder zu einer zellulären T-Helfer-Lymphozyt-Typ-1-Antwort, welche die klonale Expansion von CTL fördert.

Diese Immunantwort, nach Infektion oder Impfung, lässt sich durch mehr oder weniger komplizierte Tests quantifizieren. Die einfachste Methode ist das Messen der spezifischen Serumantikörper. Dies ist eine relativ billige Methode und wird häufig in der Impfstoffkunde oder Infektionslehre eingesetzt. Wir glauben, dass die meisten toten Impfstoffe in 1. Linie zu einer erhöhten Serumantikörperproduktion führen, einem Titeranstieg also, und in 2. Instanz erst die zelluläre Immunität ansprechen. Bei den MLV-Impfstoffen, den Recombinant-vectored/Chimera-Impfstoffen und den DNA-Impfstoffen wird das Antigen auf eine der Infektion mit dem Erreger ähnliche Weise angeboten, was, zumindest theoretisch, zu einer breiteren Immunantwort führen müsste. Mit anderen Worten nicht nur ein Titeranstieg, sondern auch eine mukosale IgA-Produktion und einer Zunahme an Antigen-spezifischen CTL-Vorläufern oder Memory-Lymphozyten. Das Messen dieser „anderen“ Immunkomponenten ist komplizierter und wird nicht routinemäßig von kommerziellen Laboratorien angeboten.

### **Die Effizienz einer Impfung im Einzelfall hängt von den folgenden Faktoren ab:**

- a. Eigenschaften des Antigens
- b. Antigenmenge
- c. Art und Zusammenstellung des Adjuvans
- d. Impf- oder Infektionsvorgeschichte
- e. Intervall zur letzten Impfung
- f. Antikörpertiter zum Zeitpunkt der Impfung
- g. Alter, Gesundheitszustand
- h. Titer maternalen Antikörper

Leider ist wenig bekannt, was denn genau an Antigenen, welche Teile und wie viel exakt an Antigen in einem Impfstoff ist. Zwar wird vermeldet, welches Adjuvans zugefügt wurde, Freund's, ISCOM, Aluminiumsalze oder andere, allerdings wird nicht über die Adjuvansmenge berichtet. Dies ist verständlich, da es sich hier um ein Industrieprodukt handelt, welches auf einem relativ kleinen Markt in Konkurrenz zu anderen Impfstoffen steht. Impfstoffe in den USA werden regelmäßig auf deren Potenz, Stabilität und Sicherheit (Sterilität, Toxizität, Reinheit) hin überprüft. Der Nachdruck bei den amerikanischen Impfstoffen liegt deutlich bei den Sicherheitsaspekten in der Verabreichung, nicht jedoch bei der Effektivität eines Impfstoffs. Glücklicherweise scheint sich dies zu ändern. Da die Wettbewerbsgesetze anders definiert sind als auf dem europäischen Markt, darf ein Impfstoffhersteller Informationen veröffentlichen, die die Vorteile seines Produkts namentlich über das anderer stellt. Einige dieser vergleichenden Studien, entweder finanziert durch die Industrie oder durch öffentliche Mittel, sind in *peer-reviewed*, veterinärmedizinischen Zeitschriften, erschienen (Goodman *et al.* 2006; Holmes *et al.* 2006; Goehring *et al.* 2008).

### **Kann es denn den kompletten Impfschutz geben?**

Hier gilt das Prinzip von *actio* und *reactio*. Wie viel Gegenabwehr ist vorhanden und wie viele pathogene Substanzen, Toxine oder Erreger kommen in Kontakt mit dem Pferd? Gegen bestimmte Pathogene wird im Durchschnitt nach regelmäßiger Impfung ein vollständiger Impfschutz erzielt. Dies gilt für Toxine wie das Tetanustoxin, den Botulismus, aber auch für einige virale Infektionen, wie die Tollwut und die Infektion mit dem West-Nil-Virus (Wilson & Pusterla 2007). Bei diesen Erkrankungen kommt es nicht zur massenhaften Replikation im infizierten Tier gefolgt durch Ausscheidung von Krankheitserregern. Dies sind die Szenarien, die wir häufig bei Infektionserkrankungen der Atemwege oder Infektionen des Gastrointestinaltrakts sehen. Bei Stallausbrüchen einer Erkrankung, wie der Influenza oder dem equinen Herpesvirus, kommt es in einigen wenigen Fällen zunächst zur umfangreichen Virusvermehrung und Virusausscheidung. Die weiteren Geschehnisse bei den anderen Pferden hängen von der individuellen Infektionsdosis ab, welche sie erreicht und dem gegenüberstehenden, deren individuelle Immunität. Diese Immunität kann von einer früheren, natürlichen Infektion kommen oder aber von Impfungen.

Trotz guter Impfstoffe kann es zu einem mäßigen Immunitätsaufbau kommen. Dies ist der Fall, wenn Jungtiere zu früh geimpft werden und maternale Antikörper den aktiven Aufbau der speziellen, körpereigenen Immunität verhindern (van Maanen *et al.* 1992; Cullinane *et al.* 2001). Weiterhin, wenn Impfabstände nicht eingehalten werden und zu groß sind, aber auch, was allerdings nicht ausreichend untersucht ist, wenn zu häufig geimpft wird. In einigen Rennställen in den USA wurden Pferde alle 2 Monate mit einem Influenza-Impfstoff geimpft, und das Resultat war eine im Durchschnitt deutliche Verringerung des IgG-Titers in diesen Beständen. Krankheit und Alter können zu einem verminderten oder unvollständigen Immunitätsaufbau führen (Muirhead *et al.* 2008).

Gerade bei Erkrankungen, wie der Influenza oder den equinen Herpesviren, kann eine unvollständige Abwehr dazu führen, dass Pferde zwar infiziert, aber asymptomatisch sind und trotzdem das Virus ausscheiden. Bei den asymptomatischen Pferden kann man jedoch davon ausgehen, dass diese deutlich weniger ausscheiden als Pferde, die immunologisch naiv sind, also weder geimpft sind noch jemals eine Infektion mit dem Erreger durchgemacht haben.

Neue Impftechniken, wie zum Beispiel die Vektortechnologie, haben die Influenza-Impfung in das 21. Jahrhundert gehoben. Auch Neuerungen in der Adjuvanstechnologie, ISCOM, Nanopartikel,

Saponine und Liposome haben in der Influenza-Impfstofftechnologie zu einer wesentlichen Verbesserung der Immunantwort beigetragen. Das Wichtigste bei Influenza-Impfstoffen ist jedoch, dass zu den Vakzinen regelmäßig die neuesten Influenza-Stämme hinzugefügt werden, die in einem aktuellen Zeitrahmen zirkulieren (Landolt *et al.* 2007).

Das Problem bei den EHV-Impfstoffen liegt anders. Das Virus ist relativ stabil und große Variationen bei den Hüllantigenen sind nicht zu erwarten. Bei EHV ist es wichtig, 2 kritische Bereiche der Immunantwort zu aktivieren: die Produktion von (antigen-spezifischen) mukosalen IgA-Molekülen und die Zahl der Antigen-spezifischen (Memory oder Vorläufer) zytotoxischen Lymphozyten (CTL). Die mukosalen Antikörper blockieren den Kontakt zwischen Virus und Epithel der oberen Luftwege und desto mehr spezifische CTL, umso geringer ist die zellvermittelte Virämie (Kydd *et al.* 2006). Die meisten Impfstoffe in der EHV-Prophylaxe sind inaktivierte Impfstoffe, und wir erwarten, dass sie gute Arbeit leisten bei der Produktion von Serumantikörpern, jedoch theoretisch weniger leisten bei IgA- und CTL-Produktion. Lebendimpfstoffe (MLV) müssten hierbei besser sein, speziell was die IgA- und CTL-Produktion betrifft. Jedoch haben 2 hochantigene (inaktivierte) Impfstoffe bisher ihre Effektivität in Impf-Challenge-Experimenten gezeigt (Heldens *et al.* 2001; Goehring *et al.* 2008). MLV- oder Rekombinant- Impfstoffe zeigten bisher noch nicht den gewünschten Effekt bei der Unterdrückung der zellvermittelten Virämie (Minke *et al.* 2006). Wirksamkeit eines Impfstoffs und Dauer des Impfschutzes sind nicht nur vom Hersteller abhängig. Als Tierärzte müssen wir dafür Sorge tragen, dass Impfstoffe unter optimalen Voraussetzungen ins Pferd gelangen. Die vorgeschlagene Anzahl an Impfungen und die korrekten Impfabstände während der Grundimmunisierung und den nachfolgenden Impfungen müssen eingehalten werden. Eine 3. Impfung 3 Monate nach der Boosterimpfung (2. Impfung) während der Grundimmunisierung kann die spezifische Antikörperproduktion speziell bei Influenza und EHV deutlich erhöhen (Holmes *et al.* 2006).

Proteine im Impfstoff degenerieren bei unsachgemäßer Lagerung und Transport. Maternale Antikörper beim Absetzer interferieren mit dem Immunitätsaufbau nach einer Impfung. Bei alten Pferden mit klinischen Anzeichen des Cushing-Syndroms kann es zum verminderten Immunitätsaufbau kommen (Muirhead *et al.* 2008).

### **Schlussfolgerungen „zum mit nach Hause nehmen“**

Guter Impfschutz bei Erkrankungen wie dem Tetanus, dem Botulismus, der Tollwut und dem West Nile Virus. Guter Impfschutz gegen die Influenza solange hochimmunogene Impfstoffe eingesetzt werden, welche aktuelle Influenza-Stämme enthalten. Mäßiger Erfolg bei der EHV-Prophylaxe, wobei jedoch durch die Bank bei geimpften Pferden eine deutliche Verringerung der Virusausscheidung über die Nasengänge gesehen wird. Die Verringerung der Virämie wird nur bei hochimmunogenen Impfstoffen gesehen, oftmals bei den Impfstoffen, die gegen Stutenabort eingesetzt werden (Waschzettel beachten!).

Impfstoff-Effizienz und -Wirksamkeit muss standardisiert im Vaccination-Challenge-Experiment nachgewiesen werden, nicht nur mit einem Antikörpertiter. Tests, wie der Interferon-Gamma-Test bei EHV-1-Infektionen, können Aufschlüsse über die spezifische CTL-Frequenz bieten. Die Höhe eines EHV-Titers korreliert nicht mit dem Impfschutz oder mit einer Verringerung der Virämie.

Langfristig müssen wir einen Weg finden, um zumindest 10 % aller geimpften Pferde eines Bestands auf ihre Impfantwort hin zu prüfen. Dies kann nur gelingen wenn der Pferdesektor, die Industrie, Pferdebesitzer und Tierärzte an einem Strang ziehen.

## Literatur

1. Cullinane A, Weld J, *et al.* (2001): "Field studies on equine influenza vaccination regimes in thoroughbred foals and yearlings." *Vet J* 161(2): 174-85.
2. Goehring LS, Hussey SB, *et al.* (2008): Control of EHV-1 viremia & nasal shedding by current commercial vaccines. Forum ACVIM, San Antonio, J Vet Intern Med.
3. Goodman LB, Wagner B, *et al.* (2006): "Comparison of the efficacy of inactivated combination and modified-live virus vaccines against challenge infection with neuropathogenic equine herpesvirus type 1 (EHV-1)." Vaccine.
4. Heldens JG, Hannant D, *et al.* (2001): "Clinical and virological evaluation of the efficacy of an inactivated EHV1 and EHV4 whole virus vaccine (Duvaxyn EHV1,4). Vaccination/challenge experiments in foals and pregnant mares." *Vaccine* 19(30): 4307-17.
5. Holmes MA, Townsend HG, *et al.* (2006): "Immune responses to commercial equine vaccines against equine herpesvirus-1, equine influenza virus, eastern equine encephalomyelitis, and tetanus." *Vet Immunol Immunopathol*.
6. Holmes MA, Townsend HG, *et al.* (2006): "Immune responses to commercial equine vaccines against equine herpesvirus-1, equine influenza virus, eastern equine encephalomyelitis, and tetanus." *Vet Immunol Immunopathol* 111(1-2): 67-80.
7. Kydd JH, Townsend HG, *et al.* (2006): "The equine immune response to equine herpesvirus-1: The virus and its vaccines." *Vet Immunol Immunopathol*.
8. Landolt GA, Townsend HG, *et al.* (2007): Equine Influenza Infection. *Equine Infectious Diseases*. D. C. Sellon and M. T. Long. St. Louis, MO, Saunders Elsevier: 124-134.
9. Minke JM, Fischer L, *et al.* (2006): "Use of DNA and recombinant canarypox viral (ALVAC) vectors for equine herpes virus vaccination." *Vet Immunol Immunopathol* 111(1-2): 47-57.
10. Muirhead TL, McClure JT, *et al.* (2008): "The effect of age on serum antibody titers after rabies and influenza vaccination in healthy horses." *J Vet Intern Med* 22(3): 654-61.
11. van Maanen C, Bruin G, *et al.* (1992): "Interference of maternal antibodies with the immune response of foals after vaccination against equine influenza." *Vet Q* 14(1): 13-7.
12. Wilson WD, Pusterla N (2007): Immunoprophylaxis. *Equine Infectious Diseases*. D. C. Sellon and M. T. Long. St. Louis, MO, Saunders Elsevier: 556-577.



## Klinik des Botulismus

**Albrecht Uhlig\*, Julia Breuer, Alice Spallek, Stephan Recknagel, Gerald F. Schusser**

Medizinische Tierklinik, Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Leipzig

### Einleitung

Fälle von Botulismus in Rinder- und Pferdebeständen (Aupperle *et al.* 2002; Martin 2003; Uhlig *et al.* 2003; Wilkins & Palmer 2003; Wollanke 2004; Berger 2009) traten in den zurückliegenden Jahren wiederholt auf.

Die klinische Erkrankung „Botulismus“ wird durch Toxine von *Clostridium botulinum* verursacht. Von den 8 bekannten Toxintypen sind besonders die Typen B, C und D für das Pferd als Krankheitsauslöser von Bedeutung. Nach oraler Aufnahme gelangen sie rasch an die neuromuskulären Endplatten cholinergischer Nervenendigungen und hemmen dort irreversibel die Freisetzung von Acetylcholin. In deren Folge kommt es zu einer schlaffen Lähmung der Skelettmuskulatur, in einigen Fällen auch der glatten Muskulatur (Böhnel 1995; Frey *et al.* 2007). 3 Infektionswege sind bekannt. Normalerweise wird das Toxin mit kontaminiertem Futter (Heu, Silage, Kraftfutter) aufgenommen, wobei es sich um die direkte Intoxikation handelt. Bei der Enterotoxämie bzw. beim Wundbotulismus werden die Toxine erst gebildet und führen nach Resorption zum klinischen Bild. Erste Symptome werden bei der direkten Intoxikation 18–36 Stunden nach Aufnahme des Toxins beobachtet. In Abhängigkeit von der aufgenommenen Toxinmenge können erste Symptome auch bereits nach 6 Stunden bzw. auch bis zu 17 Tage nach den ersten Erkrankungsfällen auftreten (Gerber *et al.* 2006; Whitlock & McAdams 2006).

Pferde sind für Botulismus besonders empfänglich. Bereits eine geringe Toxindosis genügt, um klinische Symptome hervorzurufen. Diese reichen vom plötzlichen Verenden ohne vorherige Symptome bis hin zu akuten Lähmungserscheinungen unterschiedlichen Schweregrads (Böhnel 1999). Reduzierter Zungentonus, Anzeichen von Dysphagie, Bewegungsunlust und gesenkte Kopf-Hals-Haltung zählen zu den frühesten klinischen Symptomen (Uhlig *et al.* 2003; Whitlock & McAdams 2006). Die Patienten zeigen Probleme bei der Wasseraufnahme. Sie trinken sehr langsam und größere Mengen Wasser laufen wieder aus dem Maul. Gleichlaufend bestehen Schwierigkeiten bei der Raufutter- und schließlich der Kraftfutteraufnahme. Die Pferde versuchen Futter aufzunehmen, kauen lange darauf herum und vieles fällt wieder aus dem Maul. Das Abschlucken erfolgt sehr zögerlich oder ist nicht mehr möglich (Dyson *et al.* 1997; Böhnel 1999; Wollanke 2004). Bei der Typ-C-Intoxikation bleibt das Schluckvermögen dagegen längere Zeit erhalten (Whitlock & McAdams 2006). Mit Fortschreiten der Erkrankungen tritt zunehmend eine generalisierte Muskelschwäche mit Muskeltremor auf. Trotz eines reduziert wirkenden Allgemeinverhaltens fehlen zentralnervale Symptome.

Aufgrund der Mitbeteiligung autonomer cholinergischer Nerven fallen häufig Koliksymptome, Blasenlähmung und Mydriasis auf (Whitlock 1996; Böhnel 1999; Whitlock & McAdams 2006). Bis zu 90 % der Pferde sterben an einer Atemlähmung und Kreislaufversagen. Auch moderate Verlaufsformen, bei denen die Tiere überleben, werden beschrieben (Berger 2009). Die Genesung

---

\* auhlig@rz.uni-leipzig.de

nimmt in solchen Fällen mehrere Wochen in Anspruch (Böhnel 1995, 1999). Die Letalität bei zum Festliegen gekommenen Pferden wird mit annähernd 100 % angegeben (Gerber *et al.* 2006).

### Klinische Fälle

Seit dem Januar 2003 kamen insgesamt 10 Pferde aus 4 Beständen an der Medizinischen Tierklinik zur Aufstallung, bei denen als Krankheitsursache letztendlich Botulismus diagnostiziert wurde (Tabelle 1).

In einem Reitstall mit 20 Pferden (Bestand A) erkrankten innerhalb von 2 Tagen 5 Pferde. Gehalten wurden die Pferde in Boxen auf Stroh. 2-mal täglich wurde Anwelksilage und Kraftfutter gefüttert. Wasser konnte ad libitum über Selbsttränken aufgenommen werden. Die Pferde wurden in der Freizeitreiterei bzw. der Ausbildung genutzt und täglich bewegt. Entwurmungen erfolgten regelmäßig. Gegen Influenza wurde im Abstand von 6 Monaten immunisiert. Häufige Ortswechsel der Pferde fanden nicht statt.

**Tabelle 1:** Rasse, Geschlecht, Alter der Tiere und Erkrankungsdauer

Ifd. Nr.	Bestand	Rasse	Geschlecht	Alter (a)	Verw.-zweck	Dauer (d)
1	A	Warmblut	Wallach	16	Freizeit/Ausbildung	9
2	A	Warmblut	Stute	3	Freizeit/Ausbildung	3
3	A	Warmblut	Stute	3	Freizeit/Ausbildung	3
4	A	Reitpony	Stute	13	Freizeit/Ausbildung	4
5	A	Reitpony	Stute	11	Freizeit/Ausbildung	4
6	B	Trakehner	Stute	14	Zucht	6
7	C	Trakehner	Wallach	6	Sport	9
8	D	Warmblut	Wallach	13	Sport	1
9	D	Warmblut	Wallach	14	Sport	3
10	D	Warmblut	Wallach	11	Sport	4

Bei Pferd Nr. 6 (Bestand B) handelte es sich um eine Zuchtstute aus einem Bestand mit 3 Pferden. Die Fütterung bestand aus Grünfutter, Heu und Kraftfutter. Die Stute war unmittelbar vor Krankheitsbeginn für 1 Woche zum Bedecken in einem anderen Stall aufgestallt.

Fall Nr. 7 (Bestand C) erkrankte im Oktober. 65 weitere Pferde im Bestand blieben klinisch unauffällig. Der Wallach wurde im Sport eingesetzt. Die Fütterung erfolgte 3-mal täglich mit Heu und speziellem Kraftfutter. Impfungen und Entwurmungen erfolgten regelmäßig.

Im April erkrankten in einem Bestand (D) mit insgesamt 65 Pferden 5 Tiere, von denen 3 zur Einweisung kamen. Alle Pferde wurden in Boxen auf Stroh gehalten und waren nebeneinander aufgestallt. Sie wurden täglich gearbeitet und gingen regelmäßig auf Turnier. Entwurmungen erfolgten regelmäßig. Gegen Influenza wurde im Abstand von 6 Monaten immunisiert. Gefüttert wurde 2-mal täglich Anwelksilage und Kraftfutter.

Als Ausgangspunkt der Erkrankung wurde in den Beständen A und D die Verfütterung von Silage angenommen. Bei den Einzeltiererkrankungen in den Beständen B und C ergaben sich keine Verdachtsmomente im Hinblick auf den Eintrag des Botulinum Neurotoxins.

### Klinisches Bild und Verlauf

Das klinische Bild begann bei allen 10 Pferden mit nahezu gleichen Symptomen. Die Tiere zeigten Bewegungsunlust, standen mit teilweise gesenktem Kopf bzw. stützten diesen auf. Bereits in diesem frühen Stadium der Erkrankung fanden sich Mydriasis und Ptosis. Ein reduzierter Zungentonus mit verzögerter Zungenretraktion und erste Anzeichen von Dysphagie waren auffällig. Die Patienten zeigten Probleme bei der Wasseraufnahme. Sie tranken sehr langsam und größere Mengen Wasser liefen wieder aus dem Maul oder flossen über beide Nüstern ab. Dabei wirkten die Pferde phasenweise unruhig. Zeitgleich nahmen Schwierigkeiten bei der Raufutter- und der Kraffutteraufnahme zu. Die Pferde versuchten Futter aufzunehmen, kauten lange darauf herum und vieles fiel wieder aus dem Maul oder sammelte sich lateral der Backenzähne in der Maulhöhle an. Bisweilen zeigte sich eine verstärkte Salivation. Das Abschlucken erfolgte sehr zögerlich und über die Nase ging in zunehmenden Maße Futterbrei ab. Alle Pferde hatten progredient eine verminderte Darmmotorik mit Abnahme des Kotabsatzes bis hin zum völligen Sistieren. Bei den Pferden mit einem Krankheitsverlauf von 3–6 Tagen (Nr. 2, 3, 4, 5, 6, 9 und 10) nahmen die Lähmungserscheinungen kontinuierlich zu. Zunge und Schlundkopf waren letztendlich vollständig gelähmt, das Ohrenspiel nicht mehr vorhanden. Symptome einer Neuritis caudae equinae stellten sich. Alle Pferde hatten zunehmende Tachykardie und Tachypnoe. Die Bewegungsfähigkeit ging rapide zurück. Neben feinschlägigem Muskeltremor an den Gliedmaßen und am Körper stolperten die Tiere zunehmend und knickten in der Hinterhand ein. Sie legten sich öfter hin und kamen schließlich zum Festliegen. Anfänglich wurden noch Aufstehversuche unternommen. In Seitenlage zeigten sie Ruderbewegungen bis es zur vollständigen Lähmung kam.

Ein dramatischer Verlauf ergab sich bei Pferd Nr. 8 aus dem Bestand D. Innerhalb von 24 Stunden kam der Wallach unter schnell fortschreitenden Lähmungserscheinungen zum Festliegen.

Bei den Pferden Nr. 1 und 7 mit einem Krankheitsverlauf von 9 Tagen waren die Tiere den Besitzern mit anfänglicher Apathie und Inappetenz aufgefallen. Zeitlich versetzt nahm die Klinik bei beiden Pferden einen ähnlichen Verlauf, wie bereits beschrieben. Pferd Nr. 7 versuchte ständig Wasser über die Selbsttränke aufzunehmen, was nur bedingt gelang. Der Wallach zeigte zusätzlich bereits zu Anfang geringgradige Koliksymptome, die mit einem völligen Sistieren der Darmtätigkeit einhergingen. Per Nasenschlundsonde konnten 10 l wässriger Mageninhalt mit einem pH-Wert über 7,0 (Reflux aus dem Dünndarm) gewonnen werden. Bei der rektalen Untersuchung fanden sich lediglich hochgradig eingetrockneter Kot in der Ampulla recti und ein verminderter Darmtonus. Das Sondieren des Magens war bis zum 8. Krankheitstag möglich, dabei wurden mehrmals am Tag größere Mengen Mageninhalt abgehebert. Beide Pferde kamen unter fortschreitenden Lähmungserscheinungen am 9. Krankheitstag zum Festliegen.

Während des Klinikaufenthalts wurden alle Pferde symptomatisch behandelt. Neben Antibiotika und Analgetika wurden alle 3 mit Dauertropfinfusionen (30 ml isoton. NaCl-Lösung/kg KM/Tag) bzw. partiell parenteral (Schusser 1994) versorgt. Die intensivmedizinischen Behandlungen hatten keinen Einfluss auf den Fortgang der Erkrankung. Alle erkrankten Pferde wurden im Endstadium der Erkrankung euthanasiert. Die Sektion ergab keine spezifischen Hinweise auf die Erkrankung. Die Diagnosestellung erfolgte anhand des klinischen Bildes und des Nachweises von freiem Botulismustoxin Typ CD in den Fällen 1 und 6–10.

## Zusammenfassung

Die Erkrankungsdauer in den beschriebenen Fällen schwankte zwischen 1 und 9 Tagen. Alle 10 erkrankten Pferde kamen zum Festliegen und wurden im Endstadium der Erkrankung euthanasiert. Die Diagnosestellung erfolgte anhand des klinischen Verlaufs durch fortschreitende Lähmungserscheinungen und des Nachweises von freiem Botulismustoxin Typ CD. Bei allen 10 Pferden wurden, trotz unterschiedlicher Dauer der Erkrankung, die gleichen Symptome, auch in ihrem zeitlichen Aufeinanderfolgen, beobachtet:

- Bewegungsunlust, gesenkte Kopf-Hals-Haltung, Aufstützen des Kopfes, sensoriell jedoch ansprechbar
- Mydriasis und Ptosis
- reduzierter Zungentonus und verzögerte Zungenretraktion
- verminderte Futteraufnahme mit zunehmenden Problemen beim Erfassen und Kauen des Futters und beim Trinken, vermehrte Salivation
- Schluckprobleme und zunehmende Regurgitation
- verminderte Darmmotorik, Frequenz und Menge des Kotabsatzes abnehmend, geringgradige Koliksymptome
- Fortschreiten der Lähmungserscheinungen mit:
  - Zungen- und Schlundkopflähmung (kein Einführen der NSS mehr möglich)
  - kein Ohrenspiel
  - zunehmende Tachykardie – Tachypnoe
  - Symptome der Neuritis caudae equinae, Incontinentia urinae bei den Stuten
  - feinschlägiger Mukeltremor an den Gliedmaßen und am Körper
  - Muskelschwäche, Stolpern und Zehensleifen, Einknicken in der Hinterhand
  - vermehrtes Liegen mit zunehmenden Problemen beim Aufstehen
  - Festliegen, anfänglich noch mit Ruderbewegungen und Aufstehversuchen, schnell in vollständige Lähmung übergehend
  - Aussetzen der Atmung

## Literatur

1. Aupperle H, Ellenberger C, Schüppel KF, Krüger M, Bellair S, Trauer H, Böhnel H, Samorski M, Schoon HA (2002): Eine ungewöhnliche Pathogenese von Botulismus bei Rindern. Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 114, 67.
2. Berger S (2009): Neuromuskuläre Erkrankungen beim Pferd: Eine retrospektive Studie der Jahre 1997-2007. Teil 1: Botulismus & Tetanus. Wien Tierärztl. Mschr. 96, 19-27.
3. Böhnel H (1995): Botulismus. In: Clostridiosen. Bd. II/4, 2. Aufl., Blobel, H. & T. Schliesser (Hrsg.), Handbuch der bakteriellen Infektionen bei Tieren, Fischer, Jena, 89-153.
4. Böhnel H (1999): Botulismus – eine vergessene Erkrankung? Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 112, 139-145.
5. Dyson S, Marr CM, Barr TJ (1997): Equine botulism. Vet. Rec. 141, 56.
6. Frey J, Eberle S, Stahl C, Mazuet C, Popoff M, Schatzmann E, Gerber V, Dingu B, Straub R (2007): Alternative vaccination against equine botulism (BoNT/C). Equine Vet. J. 39, 516 - 520.
7. Gerber V, Straub R, Frey J (2006): Equine botulism and acute pasture myodystrophy: new soil-borne emerging diseases in Switzerland? Schweiz. Arch. Tierheilk. 148, 553 - 559.
8. Martin S (2003): Clostridium botulinum type D intoxication in a dairy herd in Ontario. Can. Vet. J. 44:6, 493-495.

9. Schusser GF (1994): Parenterale Ernährung des Pferdeintensivpatienten. Wien. Tierärztl. Mschr. 81, 324-328.
10. Uhlig A, Hoops M, Schusser GF: Botulismus beim Pferd. DVG, 18. Arbeitstagung der Fachgruppe „Pferdekrankheiten“, Gießen: Verlag der DVG, ISBN 3-938026-11-1, 2004, 321-325.
11. Whitlock RH (1996): Botulism, type C: experimental and field cases in horses. Equ. Pract. 18, 11 - 17.
12. Whitlock RH, McAdams, S. (2006): Equine Botulism. Clin. Tech. Equ. Pract. 5, 37 - 42
13. Wollanke B (2004): Botulismus in einem Bestand mit 16 Pferden und Ponys. Prakt. Tierarzt 85, 252 - 261.

## Diagnosis of grass sickness; differentiation from botulism and other similar conditions

**Bruce C. McGorum\*, R. Scott Pirie**

Dick Vet Equine Hospital, University of Edinburgh (Scotland)

Diagnosis of grass sickness (GS), and its differentiation from disorders such as botulism and colic, can be challenging. However, clinicians with previous experience of GS can accurately diagnose most (98 %) cases of GS solely using clinical examination and historical data (see Table 1). GS commonly affects young horses grazing in high risk areas and has a seasonal peak in spring.

GS is classified as acute, sub-acute or chronic, according to the severity and duration of clinical signs. This classification is somewhat artificial, since disease severity is a continuum, but it can aid prediction of case outcome. Horses with acute GS are most severely affected and by definition die or are euthanased on humane grounds within 48 hours of the onset of clinical signs. Horses with sub-acute GS are less severely affected, but by definition do not survive beyond 7 days. Chronic GS may have an insidious onset and is the least severe form. A proportion of chronic GS cases recover with intensive nursing care.

### Clinical signs of GS

**Acute GS;** Horses with acute GS commonly present with inappetance and profound depression, but soon develop generalised gastrointestinal stasis with dysphagia, salivation, dehydration, colic, distension of the stomach and small intestine with malodorous green-brown fluid, and firm, corrugated secondary impactions within the caecum and colon. Despite the severity of gastrointestinal distension and large intestinal impaction, signs of abdominal pain are typically mild to moderate, and are only rarely severe. Dysphagia appears to reflect oral, pharyngeal and esophageal dysfunction and may be evident as prolonged mastication, quidding, pouching of food in the cheeks and reflux of water from the mouth during drinking. Food and water *do not* reflux via the nares, but spontaneous nasal reflux of gastric fluid occasionally occurs. Rectal examination may reveal small intestinal distension, large bowel impactions, a dry and tacky rectal mucosa and a reduced volume of small, firm, dry faecal pellets which are often coated with inspissated mucus. Horses with acute GS may have abdominal distension or a relatively empty 'tucked up' abdomen. Other manifestations of dysautonomia in acute GS include tachycardia (often 70-120 bpm), generalised or patchy sweating, patchy piloerection, bilateral ptosis and rhinitis sicca. In the authors' experience, rhinitis sicca is pathognomonic for GS, but unfortunately from a diagnostic perspective, it appears to develop over several days and may be absent in the early stages. Horses with GS commonly appear somnolent because of bilateral ptosis, which is more readily evidenced by downward angulation of the eyelashes than by a reduction in the palpebral fissure. Detection of subtle, bilateral ptosis is facilitated by topical application of 0.5ml of 0.5 % phenylephrine eye drops into one conjunctival sac. A positive test is indicated by restoration of normal eyelash angulation within 20-30 mins. While this procedure aids detection of ptosis, a positive test is not pathognomonic for GS. False negative and

---

\* brucem@staffmail.ed.ac.uk

false positive responses occur, with the latter occurring in some sedated horses and horses with other diseases including botulism. Horses with acute GS commonly have fine muscle tremors, particularly affecting the triceps, shoulders and flanks. Tremors are exaggerated by stressful stimuli, and, in contrast to tremors of other disorders such as botulism and equine motor neuron disease, they do not invariably cease when the muscle is rested or when the horse is recumbent, nor does lifting a forelimb increase the severity of tremors in the opposite limb.

**Sub-Acute GS;** Horses with sub-acute GS have less severe gastrointestinal stasis and tachycardia (typically 60-80 bpm), but have an obvious generalised loss of body condition and a tucked up abdomen. Mild diffuse weakness of the muscles of the neck, trunk and limbs results in the horse adopting a characteristic posture, with a base narrow stance, low head and neck carriage, the hind quarters supported against the stable wall, and weight shifting among all four limbs while standing. In contrast to horses with EMND and botulism, horses with GS do not have profound myasthenia when assessed by tail and mane pulling, and by lifting a forelimb.

**Chronic GS;** Chronic GS is characterised by profound cachexia, generalised myasthenia, tachycardia (typically 50-60 bpm) and milder signs of gastrointestinal stasis. Severe rhinitis sicca may cause overt nasal obstruction, loud 'snuffling' inspiratory and expiratory noises, discomfort and mild epistaxis. Secondary microbial colonisation may produce a bilateral, tenacious, purulent nasal discharge. In contrast to feline dysautonomia, GS does not cause keratoconjunctivitis sicca or mydriasis, nor does it commonly cause clinical dysuria.

While the authors consider that a definitive diagnosis of GS can be made in horses which have rhinitis sicca, definitive antemortem diagnosis is generally considered to require demonstration of the characteristic histologic changes to enteric nerve plexuses in ileal biopsies. These biopsies can be obtained via midline, or less commonly flank, laparotomy. While laparotomy may be indicated to facilitate prompt differentiation of acute GS and surgical colic cases, the authors do not advocate use of this invasive procedure in the diagnosis of sub-acute and chronic GS, because these forms of the disease are usually readily diagnosed on clinical and historic grounds, and because laparotomy is probably detrimental to the potential recovery of chronic cases. False negative ileal biopsy results have been observed in some horses with acute GS and histological examination of cryostat sections of ileum can occasionally result in false positive results. No biochemical or haematological abnormality pathognomonic for GS has been identified to date.

**Table 1:** Key clinical and diagnostic features of GS and its main differential diagnoses

Differential diagnosis	Clinical similarities	Clinical and historical differences, and useful diagnostic tests	
Small intestinal strangulating lesion	Sweating Tachycardia Abdominal pain Ileus Gastric reflux Small intestinal distension	Small intestinal strangulating lesion - Often severe abdominal pain with progressive increase in severity - Progressive signs of endotoxaemia (congested mucus membranes, prolonged capillary refill time, tachycardia) - Abdominocentesis <i>may</i> yield serosanguinous peritoneal fluid	GS (primarily acute GS) - Abdominal pain rarely severe - Tachycardia excessive for severity of pain - Depression - Salivation - Bilateral ptosis - Dysphagia
Oesophageal choke	Dysphagia Dullness Sweating Salivation Tachycardia Reduced intestinal sounds	Oesophageal choke - History of consumption of particulate feed (e.g. dried sugar beet) - Dysphagia associated with the presence of saliva and feed material at the external nares - Confirm by passage stomach tube / endoscope	GS - Saliva rarely seen at external nares - No resistance to passage of a nasogastric tube, which may result in reflux of gastric fluid
Botulism	Salivation Dysphagia Ptosis Muscle tremors "Tucked-up" abdomen	Botulism - Often history of access to silage - Profound myasthenia (increasing frequency of recumbency) - Bulbar weakness – tongue, lips, eyelids, ears, papillary dilatation - Definitive diagnosis rarely achieved - Diagnosis supported by detection of toxin in fresh food, serum and feces, or culture of organism from feces or food. False positives and negatives occur. - EMG findings are supportive.	GS - Patchy sweating - Rhinitis sicca - Tachycardia - Myasthenia not profound



**Cont. Table 1:** Key clinical and diagnostic features of GS and its main differential diagnoses

Differential diagnosis	Clinical similarities	Clinical and historical differences, and useful diagnostic tests	
Haemoperitoneum	Sweating Mild colic Tachycardia Reduced intestinal sounds Muscle tremors	Haemoperitoneum - Pale mucous membranes - May have haemoglobinuria - Whole blood obtained during abdominocentesis - May have low PCV, erythrocyte count and Hb concentration (dependent on time lapsed since intra-abdominal haemorrhage) - Abdominal ultrasonography reveals "swirling" intra-abdominal haemorrhage	GS - Normal mucous membrane colour - Possible reflux following nasogastric intubation - Abdominal ultrasonography reveals generalised distension and amotility of small intestine
Hypocalcaemia	Dysphagia Tachycardia Ileus Muscle tremors	Hypocalcaemia - May have history of lactation, late-stage pregnancy or transport - Hyperaesthesia - May see synchronous diaphragmatic flutter ("thumps") - Low serum ionised calcium concentration	GS - Absence of hyperaesthesia - Normal serum ionised calcium concentration
Equine Motor Neuron Disease (EMND)	Weight loss Muscle tremors Low head carriage	EMND - More profound myasthenia - May have fundic lesions - Good appetite (occasionally polyphagic) - Low vitamin E - Usually limited access to green forage, but occasionally grazing - Histological examination of spinal accessory nerve and/or sacrocaudalis dorsalis medialis muscle	GS - Absence of fundic lesions - Rhinitis sicca - Dysphagia - Varying degrees of anorexia - Usually grazing

**Cont. Table 1:** Key clinical and diagnostic features of GS and its main differential diagnoses

Differential diagnosis	Clinical similarities	Clinical and historical differences, and useful diagnostic tests	
Hyperlipaemia	Depression + anorexia Mild colic Dysphagia Ileus	Hyperlipaemia - Often native breeds and donkeys, with negative energy balance - Hepatic encephalopathy - Increased serum triglycerides and liver enzymes - Coagulopathy	GS - Serum triglycerides usually only marginally raised

## ***Clostridium botulinum* in Futtermitteln: Nachweis von Toxinen und Bakterien im Futter, der Weg des Neurotoxins aus dem Magen-Darm-Trakt an die Zielzellen**

**Monika Krüger\*, Anke Grosse Herrenthey, Wieland Schrödl**

Institut für Bakteriologie und Mykologie, Universität Leipzig

### **Nachweis von *C. botulinum* in Futtermitteln**

Erkrankungen des Pferdes durch *C. botulinum* treten entweder durch die orale Aufnahme von außerhalb des Tierkörpers gebildeten Botulinumtoxinen aller Toxovare (klassischer Botulismus) oder der Sporen/Bakterien durch bestimmte Toxovare (C und D, Graskrankheit, equine Dysautonomie) als endogene Toxikation bei Pferden auf. Als mit *C. botulinum* belastete Futtermittel gelten Heulagen und Silagen, besonders solche von Hochwasserriesen nach Ausbringung von Gülle/Gärresten auf Grünfutterflächen, besonders wenn ein zu hoher Anteil an Erde im Mähgut ist. Sporen gelangen durch Staub, Erde, Mäusekot und tote Tiere in das Futter. Da es unter natürlichen Bedingungen keine Toxinbildung ohne Erreger gibt, werden Futtermittel im Erkrankungsfall sowohl auf präformiertes Toxin als auch auf Vorkommen von Erregern untersucht. Da *C. botulinum* mit den klassischen bakteriologischen Methoden nur schwer nachzuweisen ist, wird das Toxinbildungsvermögen genutzt, um den Erreger über diesen indirekten Weg zu identifizieren. Eine weitere Möglichkeit besteht in der PCR der Toxingene. Toxin und Sporen sind nicht gleichmäßig im Futter verteilt. Es empfiehlt sich eine repräsentative Mischprobe von ca. 100 g. Der Toxinnachweis erfolgt entweder im Tierversuch (Maus-Toxinneutralisationstest) oder mittels immunologischer Tests (ELISA). Beide Testverfahren besitzen nicht die gleiche Spezifität und Sensitivität. Der ELISA-Test weist auch noch Toxinbruchstücke nach, die vom Maus-Assay nicht mehr erfasst werden. In unserem Labor wurden von September 2006 bis Juli 2009 33 Grassilagen auf *C. botulinum* untersucht. Davon waren 3 Grassilagen positiv für *C. botulinum* Typ A und 3 positiv für *C. botulinum* Typ E (nur 18 Proben im Jahr 2009 untersucht).

### **Toxinaufnahme**

*C. botulinum* gehört zu den sogenannten Bodenseuchenerregern und kann verschiedene Toxine und Pathogenitätsfaktoren bilden. Am bedeutsamsten sind die Neurotoxine (BoNT). Zurzeit werden 7 verschiedene BoNT serologisch unterschieden. Es kommen aber zahlreiche Subtypen und Mosaikformen vor. Diese sind Zink-Metalloproteasen, typische AB-Toxine mit 3 Domänen, 1. für die Bindung, 2. die Translokation und 3. die enzymatische Aktivität. Diese BoNT wirken enzymatisch an verschiedenen Stellen des intrazellulären Neurotransmitter-Vesikel-Transportmechanismus. Die Typen A und E schneiden am SNAP-25, B, D, F und G am VAMP, C1 schneidet am Syntaxin und SNAP-25. Die Halbwertszeiten der BoNT-Wirkung liegen zwischen 1–6 Monaten. Die längste Wirkdauer haben die Typen A und C1.

Die BoNT werden komplexiert mit Schutzproteinen versehen gebildet, die hämagglutinierende und nichthämagglutinierende Eigenschaften besitzen. Dieses als Toxin-komplex oder Progenitor-toxin

---

\* mkrueger@vetmed.uni-leipzig.de

bezeichnete Toxin besitzt für den jeweiligen Toxintyp eine unterschiedliche Größe. Er kann 300, 500 und 900 kDa groß sein. *C. botulinum* Typ A bildet alle 3 Komplexe, Typ B, C und D nur die 2 kleineren Komplexe und Typ E bildet ausschließlich den 300 kDa-Komplex (Fujinaga *et al.* 2004). Diese Komplexe besitzen eine unterschiedliche Bindungsaffinität zum Dünndarmepithel. Diese ist maximal beim 500 und 900 kDa-Komplex, da beide Komplexe Hämagglutinine (HA) tragen (Fujinaga *et al.* 1997). Der Toxinkomplex (BT-Toxin) und die BoNT binden pH-abhängig im Dünndarm (klassischer Botulismus) oder Dickdarm (endogene Toxikation) über Rezeptorinteraktionen (Phospholipide, Polysialoganglioside, Muzine, Proteine) in einem Mehrstufenprozess an die Epithelzellen. Im Magen-Darm-Trakt (MDT) befindet sich eine Vielzahl von Bindungsliganden für BT und BoNT, die einen großen Teil der Toxine binden. Diese Bindung erfolgt z.B. an Mucin, Phospholipide, Laktoferrin und R-LPS (Schrödl 2009). Die orale Dosis liegt dadurch 100-fach höher als die intravenöse Dosis, die zur schlaffen Lähmung führt. BoNT wird als inaktives einkettiges Polypeptid gebildet und erst durch intrinsische Proteasen in die schwere (Bindungs- und Translokationsdomäne) und leichte (toxische) Kette gespalten.

Nach oraler Aufnahme des Toxinkomplexes widersteht er Magensäure und Pepsin und wird im oberen Dünndarm in das Lymph-Blutsystem absorbiert. Hier ist dann nur noch das BoNT nachweisbar. Neuere Untersuchungen (Jin *et al.* 2009) weisen darauf hin, dass es durch Typ-A- und B-Hämagglutinin (HA) bei humanen Epithelzellen zu einer Zerstörung der parazellulären intestinalen Epithelbarriere kommt und das BoNT dann transepithelial freigesetzt wird. Bei Typ-C-HA war das nur bei einer caninen Zelllinie feststellbar. Die Verbreitung des aktivierten Toxins im Körper zu den peripheren Nerven erfolgt über Blut und Lymphe. Hier bindet es rezeptorvermittelt an cholinerge Nervenendigungen, wird endozytotisch aufgenommen und blockiert die Freisetzung des Neurotransmitters Acetylcholin.

## Literatur

Die Literatur kann bei der Autorin erfragt werden.

## Diagnostische Möglichkeiten des Nachweises von Botulismus beim Pferd

**Helge Böhnel\*, Frank Gessler**

Miprolab Mikrobiologische Diagnostik GmbH, Göttingen

### Einige Grundlagen der Bakteriologie

Unter *Clostridium (C.) botulinum* versteht man anaerobe stäbchenförmige Bakterien, die gekennzeichnet sind durch Bildung von:

- Sporen (Dauerformen),
- giftigen Stoffwechselprodukten (Botulinum-Neurotoxinen, im Folgenden Toxine genannt).

*C. botulinum* sind Bodenbakterien, die über Futter und Wasser in den Darmtrakt der Tiere gelangen können. Sie vermehren sich unter teilweise unbekannten Bedingungen, wobei Temperaturen ab ca. 20 °C bei einem Optimum von ca. 30–37 °C, ein pH-Wert ab ca. 5,5 (optimal ca. 6–7) und anaerobe Verhältnisse vorherrschen sollen. Diese Werte variieren je nach Stamm und Spezies. Wichtig ist, dass eine Vermehrung in einer anaeroben Mikroumgebung in einer grob sinnlich aeroben Umgebung vorkommen kann. Eine Generationszeit von etwa 30 Minuten kann eine zahlenmäßig kleine Bakterienpopulation u.U. innerhalb kurzer Zeit explosionsartig wachsen lassen.

*C. botulinum* ist „ubiquitär“, d.h., es kann theoretisch überall vorkommen. Die Verbreitung generell, besonders aber auch die der unterschiedlichen Stämme und Typen, ist in Deutschland weitgehend unbekannt. Durch Verbreitung von bakterienhaltigem Biokompost, Abwässern und Digestat von Biogasanlagen, durch Überschwemmungen, durch Vögel und Insekten, durch Import von Futtermitteln, pflanzlichen und tierischen Produkten, durch Tourismus und gegebenenfalls auch durch Staub können jederzeit bis dahin unbekannte Erreger auftauchen (Böhnel & Gessler 2010).

Mittlerweile ist eine Vielzahl verschiedener *C.-botulinum*-Typen mit Subtypen (A/4, B/6, C/3, D/2, E/5, F/6) und verschiedener anderer Clostridien-Spezies, bei denen einzelne Stämme Botulinumtoxin bilden, bekannt. Durch moderne molekularbiologische Untersuchungsmethoden wird sich in Zukunft die Zahl bekannter neurotoxinogener Clostridien-Typen wahrscheinlich noch wesentlich vergrößern.

Clostridien-Sporen sind sog. Dauerformen, die es den Bakterien ermöglichen, unwirtliche Umwelteinflüsse zu überstehen. Überlebensraten von vielen Jahren bzw. Jahrzehnten oder -Jahrhunderten lassen befürchten, dass ein einmal kontaminierter Boden bzw. eine entsprechende Region für viele Jahre ein Risiko für die Tierhaltung und den Menschen sein können. Es gibt sog. „schlafende“ oder sogar „tief schlafende“ Sporen, die unter Laborbedingungen nicht zum Auskeimen gebracht werden können, dies aber unter natürlichen Bedingungen gegebenenfalls durchaus tun. Somit können auch Erkrankungen plötzlich in Gebieten auftreten, in denen diese nicht bekannt oder zwischenzeitlich in Vergessenheit geraten waren.

Die Botulinum-Neurotoxine sind als die stärksten z.Zt. bekannten biologischen Gifte gefürchtet. Die pharmakologische Wirkung einer Substanz hängt von verschiedenen Faktoren ab: Resorption bzw. Eindringen in den Körper, Menge, Dauer der Wirkung, Empfindlichkeit des Organismus, Alter, Geschlecht, vorausgegangener Kontakt, Überkreuzwirkung mit ganz anderen Substanzen, um nur

---

\* boehnel@miprolab.com

einige zu nennen. Die Botulinum-Neurotoxine wirken besonders auf Nerv-Muskel-Synapsen, indem sie die Sekretion von Neurotransmittern verhindern. In der Literatur findet sich aber auch eine Vielzahl von Körperzellen und Regelkreisen, die durch Neurotoxine beeinflusst werden können. Nicht-neurotoxische Substanzen können einen Einfluss auf die Resorption der Neurotoxine und auf die Struktur einzelner Zellen ausüben, die zu sichtbaren Symptomen führen können, die mit der bekannten Neurotoxizität nicht vereinbar scheinen (Böhnel & Gessler 2005).

Nicht immer werden nach natürlichem Kontakt mit Botulinum-Neurotoxinen messbare schützende serologische Antikörper gebildet.

### **Die Krankheit Botulinumtoxikose (*vulgo* Botulismus)**

Unter „Botulismus“ versteht man Erkrankungen von Mensch und Tier, die in der Regel durch verschiedene Botulinum-Neurotoxine verursacht werden. In den letzten Jahrzehnten ist viel Wissen über das Wesen dieser Erkrankung verlorengegangen. Geblieben ist das auch den Studenten vermittelte Bild der „schlafenden Muskellähmung“ beim Tier mit hängenden Ohren, aus der Mundspalte hervortretende Zunge, Lähmung der Gliedmaßen und letztlichem Atmungsstillstand. Eine protrahierte Form mit plötzlichem Tod kann auftreten. Bei fast allen anderen Erkrankungen wird von Klinikern eine Änderung des klinischen Bildes im Laufe der Zeit, eine Erweiterung des Wissens um Ursache und Wirkung, eine Änderung der Benennung der verursachenden Mikroorganismen akzeptiert; nicht so bei Clostridien und besonders nicht bei *C. botulinum*. Über diese psychologische Barriere wurde und wird viel gestritten, die große Toxizität und die Hilflosigkeit dem Kranken gegenüber können ein Grund dafür sein. Vielleicht hätte die Bezeichnung „Morbus Kerner“ aus dem 19. Jahrhundert beibehalten werden sollen. „Botulinumtoxikose“ würde auch akzeptabel sein.

Anamnestisch ist Botulismus entweder

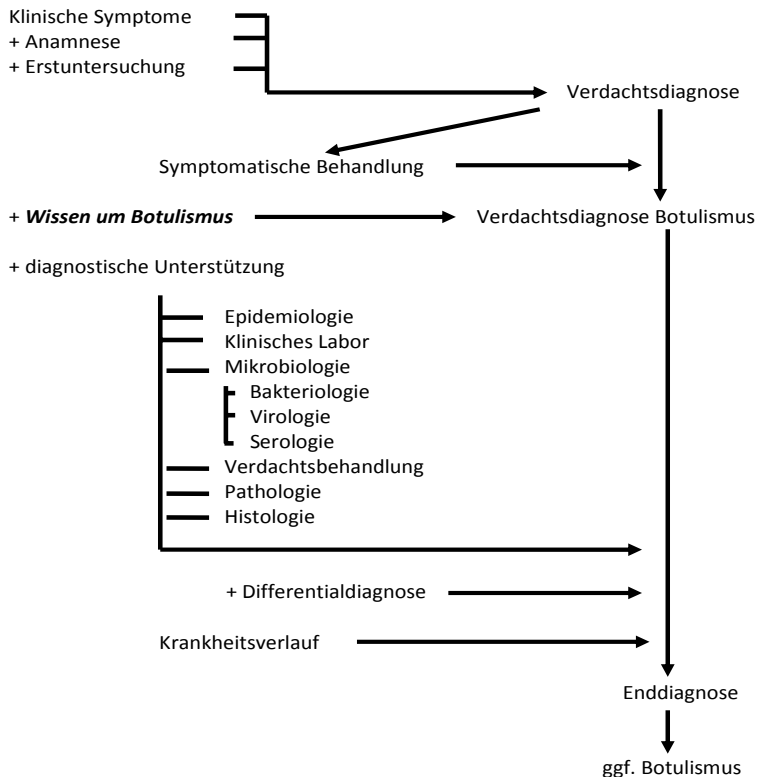
- eine Intoxikation, bei der das Toxin außerhalb des Körpers gebildet und in der Regel mit Futter oder Wasser aufgenommen wird oder
- eine Infektion, bei der die Bakterien aufgenommen und das Toxin im Körper gebildet wird. Manchmal wird zwischen einer Toxikoinfektion (Toxinbildung im Darm) oder einer Wundinfektion (Toxinbildung in der Umgebung einer Wunde, im Nabelstumpf/Shaker foal syndrome (Swerczek 1980)) unterschieden. Die Toxinbildung in den Tonsillen, teilweise ohne klinisch erkennbare Symptome, wurde beschrieben (Böhnel *et al.* 2008).

Wie oben dargestellt, wird die Wirkung der verschiedenen Botulinumtoxine durch eine Vielzahl von Faktoren bestimmt (Böhnel & Gessler 2004). Bei Rindern tritt seit einigen Jahren vermehrt eine Erkrankung mit zunächst verwaschenen, nicht charakteristischen Symptomen auf, die besonders als Herdenerkrankung wahrgenommen wird, der sog. viszerale Botulismus (Schwagerick & Böhnel 2001; Böhnel *et al.* 2001). Hier ist ein Zusammenhang mit einer Botulinuminfektion gegeben. Bei Pferden wird bei der Graskrankheit in letzter Zeit vermehrt ein Zusammenhang mit *C. botulinum* angenommen (Lyle & Pirie 2009). In den letzten Jahren sind gute Übersichtsveröffentlichungen zu Botulismus erschienen (AFSSA 2002; ACMSF 2006, 2009).

### **Diagnostische Maßnahmen**

Wie aus dem oben Gesagten hervorgeht, ist beim Pferd der „klassische“ Botulismus mit Muskellähmungen meist unproblematisch klinisch zu diagnostizieren, besonders, wenn die Erkrankung schlagartig auftritt. Futterwechsel 1–3 Tage vor dem Auftreten der Erkrankung, Tiere mit

demselben Futter, Tiere desselben Besitzers in einem größeren Stall sind ein zusätzliches Diagnostikum. In allen anderen Fällen ist das klassische Diagnosemuster mit Ausschluss und Zustimmung zu verwenden (Abb.1).



**Abb. 1:** Ablauf der Diagnose bei Botulismus

Akuter Botulismus ist normalerweise mit normaler oder leicht niedrigerer Körpertemperatur verbunden. Bei geringer klinischer Ausprägung und einem schleichenden Beginn können bereits Nebenwirkungen, wie z.B. Lungenentzündungen oder Verletzungen, zu erhöhter Körpertemperatur führen. Die Dehydrierung, wie sie besonders für die Graskrankheit beschrieben wird (Lyle & Pirie 2009), kann innerhalb weniger Tage zu einem Zustand führen, den Außenstehende als tierschutzrelevant bezeichnen würden. Oft wird an Botulismus erst dann gedacht, wenn sich alle anderen Diagnosen als unrichtig erwiesen haben.

Eine antibiotische Therapie hat in der Regel keine Wirkung, sie kann die klinischen Symptome sogar verstärken. Dies gilt besonders bei Darminfektionen.  $\beta$ -Laktam-Antibiotika können die Darmflora u.U. so stark schädigen, dass *C. botulinum* allein übrig bleibt und besonders viel Toxin bildet und ausscheidet. Die Gabe von Botulinum-Antitoxin wirkt nur auf noch nicht angelagertes Toxin, das in den Gefäßen zirkuliert. Da die schützenden Antikörper typspezifisch sind, ist eine Typisierung des Erregers auch aus finanziellen Gründen unbedingt nötig. Für ein einzeln erkranktes Tier kommt diese einzige Therapiemöglichkeit gegebenenfalls zu spät; sie kann aber für weitere erkrankende Tiere eines Bestands hilfreich sein.

Bei Botulinumtoxikosen geben die Standardlaboruntersuchungen keinen Hinweis. Bei Graskrankheit kann eine histologische Untersuchung der Darmschleimhaut hilfreich sein. Die Laboruntersuchungen auf das Vorhandensein von Toxin und weniger aussagekräftig von neurotoxinbildenden Clostridien müssen immer als Unterstützung der klinischen Diagnose betrachtet werden. Der Nachweis von Antikörpern zeigt u.U. vorangegangene unerkannte Erkrankungen und gegebenenfalls den Erfolg einer Impfung an.

Als Proben sind einzusenden:

bei lebendem Tier:	Kot, Serum, Tonsillenabstrich, Mageninhalt, verdächtiges Futter
bei totem Tier zusätzlich:	Ileum-, Kolon-, Zäkuminhalt, Leber, Tonsillen

Die Proben sollten gekühlt oder gefroren zum Speziallabor geschickt werden. Die verschiedenen Labormethoden sind je nach Probe unterschiedlich einsetzbar (Gessler & Böhnel 2004; Lindström & Korkeala 2006). Cave: Speichel kann Toxin enthalten (Böhnel & Gessler 2008).

### Zusammenfassung

Wie bei vielen anderen Krankheiten erweist sich die Diagnose von Botulinumtoxikosen als schwierig. Neben dem klinischen Bild können Anamnese, Epidemiologie und Laboruntersuchungen sowie der Ausschluss anderer Erkrankungen hilfreich sein. Der alleinige Nachweis von bakteriellen Formen von *C. botulinum* ist nicht aussagekräftig. Es gibt viele größtenteils unbekannte Faktoren, die zur Toxinbildung und -resorption und anschließend zur Botulinumtoxikose („Botulismus“) führen können.

### Literatur

1. ACMSF (Advisory committee on the microbiological safety of food) (2006): Ad hoc group on botulism in cattle. Report on botulism in cattle. London, Food Standards Agency.
2. ACMSF (Advisory committee on the microbiological safety of food) (2009): Ad hoc group on botulism in cattle, sheep and goats. Report on botulism in sheep and goats. London, Food Standards Agency.
3. AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) (2002): Rapport sur le botulisme d'origine aviaire et bovine. Maisons-Alfort.
4. Böhnel H, Gessler F (2004): Von der Bakterienspore zum Tod des Patienten. Botulinomics – Die Entwicklungskaskade des Botulismus. Tierärztl. Umschau 59:12-19.
5. Böhnel H, Gessler F (2005): Botulinum toxins – Cause of botulism and systemic diseases? Vet. Comm. 29:313-345.
6. Böhnel H, Gessler F (2010): Clostridial neurotoxicoses – tetanus and botulism. In: Gyles C (ed): Pathogenesis of Bacterial Infections, 4th ed, Ames (Iowa), Blackwell, im Druck.
7. Böhnel H, Schwagerick B, Gessler F (2001): Visceral botulism – A new form of bovine Clostridium botulinum toxication. J. vet. Med. A 48:373-383.
8. Böhnel H, Wagner C, Gessler F (2008): Tonsils–Place of botulinum toxin production: Results of routine laboratory diagnosis in farm animals. Vet. Microbiol. 130:403-409.
9. Gessler F, Böhnel H (2004): Nachweis von Botulinum-Neurotoxinen – ein methodischer Über- und Ausblick. Tierärztl. Umschau 59:5-9.
10. Lindström M, Korkeala H (2006): Laboratory diagnostics of botulism. Clin. Microbiol. Rev. 19:298-314.
11. Lyle C, Pirie RC (2009): Equine grass sickness. In Practice 31:26-32
12. Schwagerick B, Böhnel H (2001): Eine chronische Erkrankung bei Milchkühen mit Nachweis von Botulinumtoxin – Eine Fallstudie. Prakt. Tierarzt 82:516-524.
13. Swerczek TW (1980): Toxicoinfectious botulism in foals and adult horses. J. Amer. vet. med. Ass. 176:217-220.



## Botulismus und Weidemyopathie: Aktuelle Aspekte der Impfprophylaxe

**Lucia Unger\*<sup>1</sup>, Christina Stahl<sup>1</sup>, Joachim Frey<sup>2</sup>, Vincenz Gerber<sup>1</sup>, Oliver Baum<sup>3</sup>, Reto Straub<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Pferdeklinik, Vetsuisse-Fakultät, Universität Bern (Schweiz); <sup>2</sup>Institut für Veterinärbakteriologie, Vetsuisse-Fakultät, Universität Bern (Schweiz); <sup>3</sup>Institut für Anatomie, Universität Bern (Schweiz)

### Botulismus

Beim klassischen Botulismus handelt es sich um eine Intoxikation mit Botulinum Neurotoxin (BoNT). Die Erkrankung zeichnet sich durch eine steigende, aber relativ niedrige Prävalenz und durch eine hohe Letalität aus (Galey *et al.* 2001; Gerber *et al.* 2006). In den Nerven aufgenommenes Toxin kann durch Antikörper nicht mehr neutralisiert werden. Nur schon zum Zeitpunkt der Vergiftung vorhandene zirkulierende Antikörper können optimal schützen. Aufgrund eingeschränkter Therapiemöglichkeiten, schlechter Prognose und hoher ideeller und wirtschaftlicher Schäden im Bestand, ist die Prävention essentiell.

Die kommerziell erhältliche Toxoid-Vakzine gegen Botulinum Neurotoxine Typ C und D (Botulism Vaccine®; Onderstepoort Biological Products, Onderstepoort, RSA) ist zwar potent, kann bei geimpften Pferden jedoch starke lokale Reaktionen hervorrufen und bedingt des Weiteren eine sowohl kosten- und zeitintensive als auch risikoreiche Produktion (Byrne *et al.* 2000; Frey *et al.* 2007). Es konnte ein neuer Subunit-Impfstoff bestehend aus der carboxyterminalen Region der schweren Kette (Hc) von BoNT Typ C und D (HcBoNT/C bzw. D), den bei Pferden in Europa vorherrschenden Serotypen, entwickelt werden (Stahl *et al.* 2009). HcBoNT/C bzw. D repräsentiert die Rezeptor-Bindungsdomäne, ist für sich allein gesehen nicht toxisch, besitzt aber sehr gute immunogene Eigenschaften (Lee *et al.* 2007).

In einem Impfversuch mit 12 Schweizer Warmblutpferden wurde der neue Subunit-Impfstoff im Hinblick auf Wirksamkeit und Unbedenklichkeit getestet. 2 weitere Pferde wurden zum Vergleich mit dem Toxoidimpfstoff (Botulism Vaccine®; Onderstepoort Biological Products, Onderstepoort, RSA) vakziniert. Ein weiteres Ziel der Studie war der Vergleich von In-vitro- und In-vivo-Methoden zur Überwachung der Immunantwort.

Die experimentelle Vakzine wurde aus dem rekombinanten Hc-Fragment der Typen C und D als mono- oder bivalente Vakzine mit 2 verschiedenen Adjuvanzen, entweder mit Gerbu Pharma Adjuvans® (GPA, Gerbu Biochemicals GmbH, D-69251 Gaiberg) oder Aluminiumhydroxid (Alu-Gel-S, Serva D-69115 Heidelberg) formuliert. Die Probanden wurden je 3-mal geimpft. 2 Pferde wurden mit Toxoid-Impfstoff geimpft, 2 erhielten 100 µg HcBoNT/C mit GPA, 2 erhielten 100 µg HcBoNT/D mit GPA, eines 100 µg HcBoNT/C und D mit GPA, 3 erhielten 100 µg HcBoNT/C und D mit Aluminiumhydroxid und 4 erhielten 10 µg HcBoNT/C und D mit Aluminiumhydroxid. Die Verträglichkeit wurde anhand der lokalen Reaktion bewertet, die Immunantwort durch serologische Untersuchung getestet, einerseits in vitro mittels Immunoblot und ELISA auf spezifisches IgG gegen die Impfantigene, also entweder den rekombinanten Teil oder das Holotoxin und andererseits in vivo mittels „mouse bioassay“ auf neutralisierende Antikörper.

---

\* lucia.unger@knf.unibe.ch

Die Toxoid-geimpften Pferde zeigten deutlich mehr lokale Reaktionen (schmerzhaftes Ödem) als die mit Subunit-Vakzine geimpften Pferde. Bei Verwendung von Aluminiumhydroxid als Adjuvans wurden bei keinem Pferd adverse Reaktionen beobachtet. Anhand des Mouse Bioassays (MB) konnte festgestellt werden, dass die mit der neuen Subunit-Vakzine geimpften Pferde nach der 3. Applikation gleich hohe oder sogar höhere Titer an neutralisierenden Antikörpern aufwiesen als die mit Toxoid-Impfstoff vakzinieren Pferde, womit von einem potenten Schutz der Subunit-Vakzine ausgegangen werden kann. Nur ein Pferd zeigte keinen Titeranstieg und kann als Non-Responder betrachtet werden (Pferd 8, Tabelle 1). Die Höhe der neutralisierenden Antikörpertiter war dosisabhängig. Deutlich höhere Titer an neutralisierenden Antikörpern konnten durch Impfung mit HcBoNT/D im Vergleich zu HcBoNT/C hervorgerufen werden (Tabelle 1).

**Tabelle 1:** Übersicht über die geimpften Pferde, protektive Titer nach der 3. Impfung und lokale Reaktionen

Pferd	Impfstoff	Impftage	post 3. Impfung: protektive Titer gegen verwendete(s) Impfantigen(e) (MB)	lokale Reaktionen
1, 2	BoNT/C und D Toxoid	0, 21, 266	+	++
3, 4	HcBoNT/C 100 µg + GPA	0, 30, 231	+	(+)
5, 6	HcBoNT/D 100 µg + GPA	0, 30, 90	+	(+)/+
7	HcBoNT/C und D 100 µg + GPA	0, 30, 90	+	+
8	HcBoNT/C und D 100 µg + Alu	0, 30, 107	-	-
9, 10	HcBoNT/C und D 100 µg + Alu	0, 30, 107	+	-
11–14	HcBoNT/C und D 10 µg + Alu	0, 30, 90	+	-

Bei Verwendung des Impfantigens als Fangantigen bestand eine gute Korrelation der neutralisierenden Antikörper im Mouse Bioassay mit den Antikörpertitern im ELISA. Die In-vitro-Methode ELISA hat somit das Potential die In-vivo-Methode Mouse Bioassay in der Überwachung des Impferfolgs zu ergänzen oder sogar teilweise zu ersetzen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die experimentelle rekombinante Vakzine sowohl als mono- als auch als bivalente Formulierung in Bezug auf die Immunogenität der Toxoid-Vakzine gleichwertig ist, bezüglich Verträglichkeit unter Verwendung von Aluminiumhydroxid als Adjuvans und Sicherheitsaufwand bei der Herstellung überlegen ist (Stahl *et al.* 2009).

### **Atypische Myopathie: Identifikation des Letal-Toxins von *Clostridium sordellii* als Triggerfaktor**

Die Atypische Myopathie (AM) ist eine fatale Muskeldystrophie bei Weidepferden. Sie ist durch akute Degeneration von Muskelfasern gekennzeichnet und kann aufgrund von Herz-Kreislauf-Kollaps zum plötzlichen Tod führen. Bisher konnte die Ätiologie dieser europaweit in Form von Ausbrüchen

auftretenden Erkrankung nicht identifiziert werden, womit weder gezielte Prophylaxe noch erfolgsversprechende Therapien möglich sind. Die Letalitätsrate bei erkrankten Pferden übersteigt 90 %, was bei Pferdebesitzern zu bedeutenden wirtschaftlichen und emotionalen Verlusten führt (Gerber *et al.* 2006; Votion *et al.* 2007; Cassart *et al.* 2007). Die Identifikation des auslösenden Agens der AM ist somit zu ihrer zielgerichteten Bekämpfung von größter Bedeutung.

In einer vorangegangenen Studie konnte bereits mittels PCR bewiesen werden, dass im Magen-Darm-Inhalt an AM-erkrankter Pferde *Clostridium sordellii* oder das nah verwandte *Clostridium bifermentans* vorhanden waren, wobei beide Bakterienspezies bei gesunden Pferden nicht nachgewiesen werden konnten (Eberle *et al.* 2006). *C. sordellii* ist ein ubiquitäres Bodenbakterium, dessen Haupttoxin, das Letal Toxin (TcsL), der Gruppe der großen clostridialen Zytotoxine angehört (Schirmer *et al.* 2004). Das TcsL hemmt die Aktivierung einer Vielzahl von Signalproteinen, wodurch wichtige zelluläre Funktionen gehemmt werden. An Labormäusen konnte demonstriert werden, dass durch intramuskuläre Injektion einer subletalen Dosis von TcsL eine Degeneration von Muskelfasern induziert wird (Barbier *et al.* 2004).

Um die Hypothese, dass das TcsL von *Clostridium sordellii* eine Rolle als Triggerfaktor bei der Auslösung der AM spielt, zu untermauern, wurden licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen an Muskelproben erkrankter Pferde zur genaueren Charakterisierung der Myodegeneration sowie serologische Methoden sowohl zum Nachweis einer spezifischen Serokonversion (ELISA) als auch zum Nachweis des TcsL in der Muskulatur erkrankter Pferde (IHC) durchgeführt. Als Material wurden Blut- sowie Muskelproben von 5 erkrankten Pferden während eines Ausbruchs in den Schweizer Kantonen Fribourg, Jura und Neuchâtel im Oktober 2007 verwendet. 4 der Pferde mussten in der Pferdeklinik Bern euthanasiert werden, ein Pferd konnte symptomatisch therapiert und entlassen werden.

Bei der lichtmikroskopischen Untersuchung von Skelett- und Herzmuskulatur konnten in den einzelnen Muskelfasern verschiedene Degenerationsstadien, von minimalen Schäden bis hin zu Abrundung und Aufblähung von Fasern bei totalem Strukturverlust, nachgewiesen werden. Am stärksten betroffen waren dabei Diaphragma, *M. gluteaus superficialis* sowie Herzmuskulatur. Elektronenmikroskopisch konnten des Weiteren stark geschädigte Mitochondrien sowie degenerative Veränderungen an Endothelzellen dargestellt werden. All diese Befunde gehen mit den in der Literatur beschriebenen Effekten des TcsL einher, das zur Zerstörung des Zytoskeletts (Richard *et al.* 1999) und der Mitochondrien-Hämostase (Petit *et al.* 2003; Voth *et al.* 2007) sowie zur Modifikation der parazellulären Permeabilität (Boehm *et al.* 2006) führt.

Im Blut erkrankter Pferde konnten mittels ELISA signifikant höhere IgG-Antikörpertiter gegen *C. sordellii* spezifische Proteine nachgewiesen werden als bei gesunden Kontrollpferden. Möglicherweise trat die Serokonservation bei erkrankten Pferden während einer präklinischen Phase auf, die Antikörpertiter haben jedoch keinen protektiven Level erreicht. Außerdem könnte die gastrointestinale Immunität (IgA) in diesem Fall eine größere Rolle als die systemische (IgG) spielen. Obwohl die Vermutung nahe liegt, dass es sich bei der AM um eine Toxikoinfektion handelt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die akuten klinischen Symptome durch eine zusätzliche orale Aufnahme direkt von Toxin mit dem Futter ausgelöst werden.

Durch eine immunohistochemische Untersuchung war es schließlich möglich die Präsenz von TcsL in Muskelproben erkrankter Pferde darzustellen. Degenerierte Muskelfasern sowie Endothelzellen von erkrankten Pferden reagierten spezifisch mit Seren erkrankter Pferde sowie mit

einem TcsL-spezifischem Antikörper. In den Muskelfasern gesunder Kontrollpferde und von Pferden mit anderen Myopathien (PSSM, Weißmuskelkrankheit) war hingegen keine Reaktion nachweisbar.

Die Präsenz von LT in Muskelproben erkrankter Pferde hat die Hypothese bekräftigt, dass das TcsL von *Clostridium sordellii* Triggerfaktor in der Pathogenese der AM ist. Die Entwicklung eines spezifischen Impfstoffs ist nun von höchster Priorität, um weitere Verluste durch zielgerichtete Prävention zu vermeiden. Ein rekombinanter Impfstoff, der nach demselben Prinzip konstruiert werden könnte, wie der neue Subunit-Impfstoff gegen Botulismus unter Verwendung der Bindungsdomäne wäre hierbei von besonderem Interesse.

## Literatur

1. Barbier J, Popoff MR, Molgo J (2004): Degeneration and regeneration of murine skeletal neuromuscular junctions after intramuscular injection with a sublethal dose of *Clostridium sordellii* lethal toxin. *Infect Immun.* 72:3120-3128.
2. Boehm C, Gibert M, Geny B, *et al.* (2006): Modification of epithelial cell barrier permeability and intercellular junctions by *Clostridium sordellii* lethal toxins. *Cell Microbiol.* 8:1070-1085.
3. Byrne MP & Smith LA (2000): Developement of vaccines for prevention of botulism. *Biochimie.* 82 (9-10):955-966.
4. Cassart D, Baise E, Cherel Y, *et al.* (2007): Morphological alterations in oxidative muscles and mitochondrial structure associated with equine atypical myopathy. *Equine Vet J.* 39:26-32.
5. Eberle S, Frey J, Thomann A, *et al.* (2006): *C. sordellii* and *C. bifermentans* toxicoinfection as a possible cause of „Atypical Myoglobinuria“ in grazing horses. *Schweiz Arch Tierheilkd.* 148:202.
6. Frey J, Eberle S, Stahl C, *et al.* (2007): Alternative vaccination against equine botulism (BoNT/C). *Equine Vet J.* 39(6):516-520.
7. Galey FC (2001): Botulism in the horse. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 17(3):579-588.
8. Gerber V, Straub R, Frey J (2006): Equine botulism and acute pasture myodystrophy: new soil-borne emerging diseases in Switzerland? *Schweiz Arch Tierheilkd.* 148(10):553-559.
9. Lee JC, Hwang HJ, Sakaguchi Y, *et al.* (2007): C-terminal half fragment (50kDa) of heavy chain components of *Clostridium botulinum* type C and D neurotoxins can be used as an effective vaccine. *Microbiol Immunol.* 51(4):445-455.
10. Petit P, Breard J, Montalescot V, *et al.* (2003): Lethal toxin from *Clostridium sordellii* induces apoptotic cell death by disruption of mitochondrial homeostasis in HL-60 cells. *Cell Microbiol.* 5:761-771.
11. Richard JF, Petit L, Gibert M, *et al.* (1999): Bacterial toxins modifying the actin cytoskeleton. *Int Microbiol.* 2:185-194.
12. Schirmer J & Aktories K (2004): Large clostridial cytotoxins: cellular biology of Rho/Ras-glucosylating toxins. *Biochim Biophys Acta.* 1673:66-74.
13. Stahl C, Unger L, Mazuet C, *et al.* (2009): Immune responses of horses to vaccination with the recombinant Hc domain of botulinum neurotoxin types C and D. *Vaccine.* In press. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.07.021.
14. Voith DE & Ballard JD (2007): Critical intermediate steps in *Clostridium sordellii* lethal-toxin induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 363: 959-964.
15. Votion DM, Linden A, Saegerman C, *et al.* (2007): History and clinical features of atypical myopathy in horses in Belgium (2000-2005). *J Vet Intern Med.* 21:1380-1391.

## Kontaminationen des Futters durch *Clostridium botulinum*

**Manfred Coenen\***

Institut für Tierernährung, Ernährungsschäden und Diätetik, Universität Leipzig

### Einleitung

Clostridien (Cl.) bedingte Erkrankungen werden beim Pferd konstant beobachtet. Neben der Infektion mit *Cl. tetani*, die teilweise auf unbefriedigende Immunisierungsmaßnahmen zurückgehen, spielen Erkrankungen durch *Cl. botulinum* eine bemerkenswerte Rolle. Hierbei handelt es sich um eine primäre Futtermittelintoxikation – Aufnahme des präformierten Toxins (Kamphues 1996). Allerdings wird gleichfalls die intrainestinale Toxinbildung in Betracht gezogen. Das klinische Bild des Botulismus ist hinreichend beschrieben; Unsicherheiten bestehen bei schwacher Ausprägung der klassischen Symptomatik (Schlundkopflähmung). So wird die sogenannte *grass sickness* als eine Form des Botulismus diskutiert (Newton *et al.* 2004).

Es ist allerdings zu ergänzen, dass auch *Cl. perfringens* eine ernstzunehmende Gefahr darstellt, die als intestinale Clostridiose bezeichnete Erkrankung beruht auf der intrainestinalen Toxinbildung (Wierup 1977; Wierup & DiPietro 1981; Wernery *et al.* 1996; Donaldson & Palmer 1999). Der Nachweis von *Cl. perfringens* in equinen Fäzes belegt, dass dieser Keim häufig im Darmkanal vorkommen dürfte, ohne dass eine Erkrankung ausgelöst wird.

Aus Sicht der Tierernährung interessieren vorrangig Risiken, die eine Kontamination des Futters mit Clostridien, insbesondere *Cl. botulinum* begünstigen bzw. die Bildung des Toxins ermöglichen.

### Erregereintrag

Die Kontamination des Futters mit *Cl. botulinum* gilt als Risiko für den Hygienestatus des Futters (Kamphues 1996; Kamphues *et al.* 2008). Diverse Studien belegen das regelmäßige Vorkommen von Clostridien und damit eben auch von *Cl. botulinum* im Erdreich (Bell & Kyriakides 2000). Ein einfaches geografisches Verteilungsmuster liegt allerdings nicht vor, sodass grundsätzlich die Erdkontamination von Futter auch das Risiko der Kontamination desselben mit *Cl. botulinum* beinhaltet. Die Systeme der Tierproduktion (Gülle, Einstreu aus der Geflügelhaltung) werden zur Erklärung einer offensichtlichen Zunahme entsprechender Erkrankungen angeführt (Böhnel 1999; Gerber *et al.* 2006).

Untersuchungen an Ballensilagen sowie Heulagen zeigen das regelmäßige Vorkommen von Clostridien im konservierten Futter mit Keimzahlen von  $2,5 \times 10^1$  bis  $1,4 \times 10^3$  KBE/g (Müller 2005), allerdings ist hierbei keine Differenzierung der Clostridien vorgenommen worden. Mehrheitlich dürfte es sich nicht um *Cl. botulinum* handeln, sondern um *Cl. tyrobutyricum*, einem im Gegensatz zu *Cl. botulinum* säuretolerantem Keim, der in der Milchproduktion Probleme hinsichtlich der Milchqualität aufwirft (Vissers *et al.* 2006; Julien *et al.* 2008). Auch in Heu kommen Clostridien vor, dennoch sind die Bedingungen für *Cl. botulinum* im anaeroben Milieu einer Silage bevorzugt.

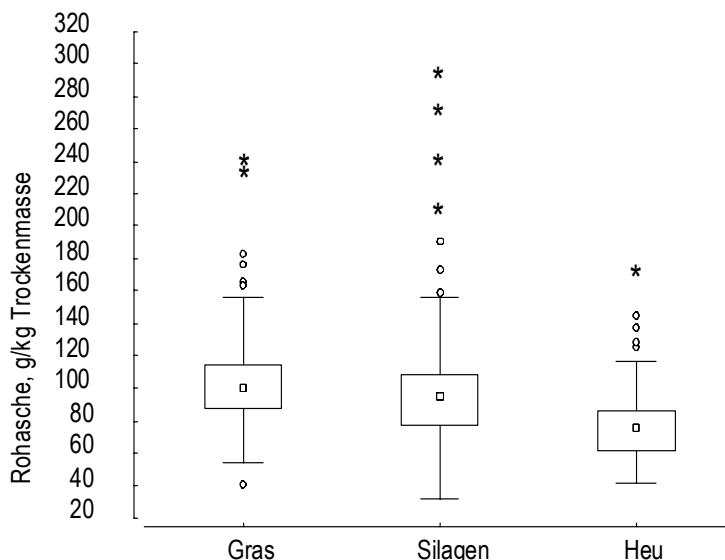
Als Indikator für die Erdkontamination des Raufutters kann der Rohaschegehalt dienen. Der Vergleich von Gras, Grassilagen zeigt, dass in rd. 25 % der Fälle die Aschegehalte 100 g/kg

---

\* coenen@vetmed.uni-leipzig.de

Trockenmasse überschreiten, was für eine Erdkontamination spricht; Extremwerte sind besonders bei Silagen beobachtet worden; Heu ist, offensichtlich mechanisch bedingt, ascheärmer als die Silagen (Abb. 1). Ein wesentlicher Faktor für diese Qualitätsminderung ist in der Erntetechnik zu sehen, besonders der Schnitthöhe. Dennoch kann der Aschegehalt des Futters nicht als pauschaler Indikator für den zu erwartenden Keimgehalt des Futters dienen. Ein anamnestisch wichtiges Kriterium ist die Verwendung von Einstreu aus der Geflügelhaltung als Wirtschaftsdünger. Dieses Material muss als Clostridien-belastet gelten und führt zu einer Infektion der Futterfläche. Vermutlich wird in der Einstreu auch bereits das Toxin gebildet und auf die Futterfläche ausgebracht (Kehler & Scholz 1996).

Vorsorgemaßnahmen liegen logischerweise in der Futterproduktion. Eine vorsorgliche Untersuchung von Futtermitteln bezüglich des Vorkommens von *Cl. botulinum* konnte bisher nicht etabliert werden, ist allerdings auch nur bedingt zielführend, da mit dem Erregernachweis nicht der Toxinnachweis geleistet wird.



**Abb. 1:** Rohaschegehalte in Raufuttermitteln für Pferde; Median  $\pm$  2 5 %; ° Ausreißer; \* Extremwerte; insgesamt 576 Proben (Borchers 2002; Müller 2002)

### Gras und Grassilagen als Clostridien- bzw. Clostridientoxinträger

Die orale Aufnahme von *Cl. botulinum* über erdkontaminiertes Gras bzw. Graskonserven muss nicht mit einer Toxinaufnahme einhergehen. Die besonders in Großbritannien auftretende „Grass-Sickness“ wird mit einer intrainestinalen Toxinbildung in Zusammenhang gebracht (Wylie & Proudman 2009), vergleichbar mit dem sogenannten viszeralen Botulismus beim Rind (Böhnel *et al.* 2001). Die Toxinbildung im Verlauf der Dampassage wird ebenfalls bei Saugfohlen angenommen (Wilkins & Palmer 2003). Unklar sind die Mechanismen, die zur Toxinbildung auf diesem Wege beitragen, somit ist eine Wertung der oralen Aufnahme von *Cl. botulinum* unsicher.

Diverse Publikation und klinische Erfahrungen belegen u.a. kadaverkontaminiertes Heu und auch Heu-Cobs, vor allem aber die sogenannten Ballensilagen als Quelle der Clostridien- bzw.

Toxinaufnahme. Gegenüber den herkömmlichen Silagen zeichnen sich die Ballensilagen durch eine hohe Verdichtung und dank der Wickeltechnik rasch eintretende Anaerobiose aus. Für die Pferdefütterung wird allgemein ein späterer Schnitzeitpunkt gewählt als für die beim Rind bevorzugten Konserven, dies sowie der intensive Anwelkgrad vermindern die Azidierung des Silierguts. Die pH-Werte in typischen Silagen, die für die Pferdefütterung produziert werden, variieren zwischen 4,6 und 7,6 (Müller 2002), es handelt sich demnach z.T. nur um schwach azidierte Futtermittel in denen *Cl. botulinum* nicht gehemmt wird. Die hohen pH-Werte sind allgemein Folge eines intensiven Anwelkens; das so vorbereitete Siliergut unterliegt einer nur schwachen Säurebildung. Eine nachhaltige Hemmung von *Cl. botulinum* terrestrischer Herkunft ist bei pH-Werten im Kulturmedium von 5,6 gegeben (Segner *et al.* 1971), eine Größenordnung, die in zahlreichen Silagen nicht erreicht wird.

Eine vergleichbare Verdichtung der durch *Cl. perfringens* verursachten Erkrankungen auf die Verwendung von Silagen in der Fütterung ist nicht erkennbar. Doch dürfte die Kontamination des Futters mit dem Keim vergleichbaren Faktoren folgen wie bei *Cl. botulinum*.

### Empfehlungen für die Praxis

Vorbeugemaßnahmen lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

1. Ausschluss der Kontamination von Futterflächen mit *Cl. botulinum* durch Ausbringen kontaminierter Einstreu oder anderer Rückstände
2. Vermeidung der Erdkontamination bei der Grünfütterernte
3. Begrenzung des Anwelkgrads bei Silagen (~ 50 % Trockenmasse) und Unterstützung der Azidierung evtl. durch Siliermittel
4. Verwendung clostridienwirksamer Siliermittel

### Literatur

1. Bell C, Kyriakides A (2000): *Clostridium botulinum* : a practical approach to the organism and its control in foods Oxford, Blackwell Science.
2. Böhnelt H (1999): [Botulism—a forgotten disease?]. *Berl Munch Tierärztl Wochenschr* 112(4): 139-45.
3. Böhnelt H, Schwagerick B, *et al.* (2001): Visceral botulism—a new form of bovine *Clostridium botulinum* toxication. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 48(6): 373-83.
4. Borchers A (2002): Die Körpergewichts- und Körpergrößenentwicklung des Warmblutfohlens während des ersten Lebenshalbjahres in Bezug zur Energie- und Proteinzufuhr sowie zum Auftreten der Osteochondrose. Diss. Hannover, Stiftung Tierärztliche Hochschule.
5. Donaldson MT, Palmer JE (1999): Prevalence of *Clostridium perfringens* enterotoxin and *Clostridium difficile* toxin A in feces of horses with diarrhea and colic. *J Am Vet Med Assoc* 215(3): 358-61.
6. Gerber V, Straub R, *et al.* (2006): Equine botulism and acute pasture myodystrophy: new soil-borne emerging diseases in Switzerland? *Schweiz Arch Tierheilkd* 148(10): 553-9.
7. Julien MC, Dion P, *et al.* (2008): Sources of clostridia in raw milk on farms. *Appl Environ Microbiol* 74(20): 6348-57.
8. Kamphues J (1996): Risks of feedstuffs loaded by mites, moulds, bacteria and/or toxins in horses. *Pferdeheilkunde* 12(3): 326-332.
9. Kamphues J, Coenen M, *et al.* (2008): *Supplemente zu Vorlesungen und Übungen in der Tierernährung*. Hannover, M.&H. Scharper.
10. Kehler W, Scholz H (1996): Botulismus des Rindes. *Übers. Tierern.* 24:1-9.

11. Müller CE (2005): Fermentation patterns of small-bale silage and haylage produced as a feed for horses. *Grass and Forage Science* 60(2): 109-118.
12. Müller G (2002): Feldstudie zur Versorgung mit Nährstoffen und zu Einflussfaktoren auf die Kotzusammensetzung bei Pferden unter Fütterung von Grassilage oder Heu als Rauhfutter. Diss. Hannover, Stiftung Tierärztliche Hochschule
13. Newton JR, Hedderson EJ, *et al.* (2004): An epidemiological study of risk factors associated with the recurrence of equine grass sickness (dysautonomia) on previously affected premises. *Equine Vet J* 36(2): 105-12.
14. Segner WP, Schmidt CF, *et al.* (1971): Minimal growth temperature, sodium chloride tolerance, pH sensitivity, and toxin production of marine and terrestrial strains of *Clostridium botulinum* type C. *Appl Microbiol* 22(6): 1025-9.
15. Vissers MM, Driehuis F, *et al.* (2006): Improving farm management by modeling the contamination of farm tank milk with butyric acid bacteria. *J Dairy Sci* 89(3): 850-8.
16. Wernery U, Nothelfer HB, *et al.* (1996): Equine intestinal clostridiosis in a group of polo ponies in Dubai, U.A.E. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 109(1): 10-3.
17. Wierup M (1977): Equine intestinal clostridiosis. An acute disease in horses associated with high intestinal counts of *Clostridium perfringens* type A. *Acta Vet Scand Suppl*(62): 1-182.
18. Wierup M, DiPietro JA (1981): Bacteriologic examination of equine fecal flora as a diagnostic tool for equine intestinal clostridiosis. *Am J Vet Res* 42(12): 2167-9.
19. Wilkins PA, Palmer JE (2003): Botulism in foals less than 6 months of age: 30 cases (1989-2002). *J Vet Intern Med* 17(5): 702-7.
20. Wylie CE, Proudman CJ (2009): Equine grass sickness: epidemiology, diagnosis, and global distribution. *Vet Clin North Am Equine Pract* 25(2): 381-99.



## Factors affecting reproductive performance of horses

**Terttu Katila<sup>\*1</sup>, Tiina Reilas<sup>2</sup>, Jenni Sairanen<sup>3</sup>, Kaisa Nivola<sup>1</sup>, Terttu Peltonen<sup>4</sup>, Anna-Maija Virtala<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Department of Production Animal Medicine, University of Helsinki, Saarentaus (Finland); <sup>2</sup>MTT Agrifood Research Finland, Ypäjä (Finland); <sup>3</sup>Department of Animal Science, University of Helsinki, Helsinki (Finland); <sup>4</sup>Suomen Hippos, Espoo (Finland); <sup>5</sup> Department of Basic Veterinary Sciences, University of Helsinki, Helsinki (Finland)

Epidemiological studies on equine reproduction are scarce; only one large French study (Langlois & Blouin 2004) and a retrospective German analysis covering 158 years on Hanoverian horses (Merkt *et al.* 1979) have been published. The Thoroughbreds (TB) have been studied much more than the other breeds: mating records of individual TB farms have been reported since decades (Laing & Leech 1975; Osborne 1975; Sullivan *et al.* 1975; Brück *et al.* 1993; Hearn *et al.* 1993; Hemberg *et al.* 2004), a survey including 22 TB farms (Morris & Allen 2002), and a study on the entire TB population registered with the Jockey Club in 1987-8 (McDowell & Powell 1992). Reports have been published also concerning pasture bred horses (Hugason *et al.* 1985; Bristol 1987; Davies Morel & Gunnarson 2000), feral horses (Keiper & Houpt 1984), and different horse breeds in the USA (Hutton & Meecham 1968) and in Finland (Katila 2003). Nowadays many stud books maintain registers and websites where breeding data are reported and annually updated. In Finland, Suomen Hippos keeps all horse, studbook and mating registers, which are partly available on their website.

It is often argued that horses would have lower reproductive efficiency than cattle, because the horse breeding industry reluctantly culls barren mares, and stallions are not tested or approved for fertility. This is not true. Sixty-day non-return rates of high-yielding dairy cows are usually around 60 %, but if pregnancy rates per cycle are available, they typically range between 30-40 % per cycle. In horses this would be unacceptably low, with the exception of frozen semen.

The interpretation of equine fertility data is problematic, because 1<sup>st</sup> cycle pregnancy rates or pregnancy rates per cycle and the number of cycles per pregnancy or the number of matings per cycle are usually not available. Seasonal pregnancy rate is not a good measure of reproductive efficiency, because relatively high seasonal pregnancy rates can be achieved with multiple matings in several cycles. Although the foaling rate reflects the final productivity and is economically the most important one, it has limitations, e.g. mares can die, not all mares bred are reported and not all foals are registered. If we know the seasonal pregnancy rate and the foaling rate, we can calculate the pregnancy loss rate, which is also an important piece of information.

The development in pregnancy rates over time has been totally different when comparing horses and high-yielding dairy cows. In cattle, fertility has decreased over the years because of increased milk production, but in horses pregnancy rates have increased during the last decades. One of the reasons has been the spread of artificial insemination (AI), but a marked improvement has also been observed in TB breeding (Morris & Allen 2002) where AI is not allowed. The use of ultrasonography has to be credited for much of the improvement, but we should not forget advancements in hormonal therapy and our increased knowledge of equine reproductive physiology and pathology. During the

---

\* [terttu.katila@helsinki.fi](mailto:terttu.katila@helsinki.fi)

recent years, however, a trend towards overall decline of pregnancy rates has been observed, e.g. in Finland (Sairanen *et al.* 2008) and in Sweden. The reasons have not been revealed, but the increased use of more sophisticated but less reliable AI methods, i.e. cooled shipped semen and frozen semen, has probably contributed to this.

### **Development of reproductive efficiency**

A retrospective analysis of reproductive data of Hanoverian horses (Merkt *et al.* 1979) covering 158 years (1815-1973) showed amazingly consistent results, e. g. exactly the same foaling rate of 54.3 % was reported in 1821-30 and 150 years later. Higher pregnancy and foaling rates, but also more variation have been reported for TB horses. During the 1950s and 1960s, foaling rates between 51 and 66 % were reported (Hutton & Meacham 1968; Osborne 1975); in addition, a first cycle pregnancy rate of 43 % and 75 % seasonal pregnancy rate were reported in 1967-70 in the USA (Sullivan *et al.* 1975). In the 1970s the results were similar: seasonal pregnancy rates varied from 63 to 72 % and foaling rates from 51 to 70 % (Laing & Leech 1975; Osborne 1975; von Lepel 1975; Ricketts & Young 1990). In the 1980s the results improved: seasonal pregnancy rates ranged from 72 to 89 % and foaling rates from 66 to 77 % (Ricketts & Young 1990; Bruck 1993; Morris & Allen 2002). In the 1990s further improvement took place: seasonal pregnancy rate of 92 % and foaling rate of 83 % was achieved in 1997-2001 in Sweden (Hemberg *et al.* 2004), and respectively, 95 % and 83 % in the U.K. in 1998 (Morris & Allen 2002).

In France, improvement in foaling rates from 1989 to 1999 was 4 %/year for cold-blooded horses which had the lowest foaling rates (52 %). The progress of TBs was < 1 % and foaling rate 54 % (Langlois & Blouin 2004). In Finland, the foaling rates had increased considerably in the 1980s because of the start of AI and ultrasonography, remained very much the same in the 1990s and then started to decline. When foaling rates of the two trotter breeds in Finland, Standardbred (SB) and Finnhorse (FH) were analyzed from 1991 to 2005, the foaling rates of FH had decreased from 66 % in 1991 to 61 % in 2005, and the corresponding figures for SB were 75 % and 66 % (Sairanen *et al.* 2008).

### **Effect of breed and inbreeding**

In the early studies, Quarter horses used to show higher pregnancy and foaling rates than TBs (Hutton & Meecham 1968; Sullivan *et al.* 1975), but at the moment, TBs have higher pregnancy and foaling rates than other breeds. Cold-blooded horses, Breton, Comtois, Ardenne, Percheron and Boulonnais in France have lower foaling rates than warm-blood or TB mares (Langlois & Blouin 2004), and in Finland FH consistently show lower foaling rates than SB (Sairanen *et al.* 2008). It is unclear, whether or not horse breeds would have different intrinsic fertility. Inbreeding decreases semen quality (Eldik *et al.* 2006) and fertility and could therefore provide some explanation for breed differences. Inbreeding coefficients are higher in some breeds than in others, e. g. average inbreeding levels in Finland were 9 % for SB stallions and only 2.9 % for FH stallions (Sairanen *et al.* 2008). Differences in semen quality have been demonstrated between stallions of different breeds (Dowsett & Knott 1996) but the effect on fertility is not so clear.

Official records involve various types or errors, e.g. in the declaration of matings and registration of foals, the practices of which vary between the studbooks. The excellent results achieved in TB breeding may be related to the high value of the breeding stock which allows the use of the required control and care by veterinarians and the professionalism of the stud farms. Cold-blood breeding

tends to be conservative and the management of stallions and mares may not be as professional. The size of the stallion's book had a positive correlation with foaling rates showing the effect of increasing financial investments and professionalism (McDowell *et al.* 1992), but on the other hand, a large book of > 80 mares using in hand mating decreased foaling rates (Merkt *et al.* 1979). The age distribution of the mare population is also different between breeds. Warm-blooded riding horses can be 10 years older than their TB colleagues when they retire from races/shows.

### **Effect of mating type**

Pasture breeding results in high foaling rates (Hugason *et al.* 1985; Bristol 1987), if the food supply is adequate (Keiper & Houpt 1984). Foaling rates after in hand mating are lower than in pasture breeding or AI (Langlois & Blouin 2004), but in TBs, in which in hand mating is the only breeding method, the results are better than in the breeds where AI is used. On site AI (mares and the stallion in the same stud farm) results in higher foaling rates than in hand mating, cooled shipped semen AI or frozen semen AI (Langlois & Blouin 2004). The same result was obtained also in the Finnish study (Sairanen *et al.* 2008).

AI with cooled shipped semen has become the most popular mating type in many countries and in many horse breeds; semen is shipped also between countries, even between continents. However, not all stallions are suitable for this technique, and semen of subfertile stallions should not be used at all. The quality and fertility of stored semen are lower than those of fresh semen, but there is large variation depending on the stallion, transport time and semen handling techniques. The above mentioned holds true also for frozen semen, and even more so. Although satisfactory seasonal pregnancy rates can be achieved with frozen semen, pregnancy rates per cycle are lower than with the other types of AI. For frozen semen AI, not only stallions, but also mares should be selected to achieve satisfactory pregnancy rates.

### **Effect of age**

Very young stallions and mares are not as fertile as adults, but their use in breeding is limited. The reproductive efficiency of stallions and mares decreases with aging. Stallions appear to mature later than mares and age later and slower (Langlois & Blouin 2004). Although stallions start to show signs of aging around 15 years of age, more apparent effects on fertility are seen first after 20-25 years of age. The age, when mare fertility starts to decrease, varies from 10 to 15 years in different publications; also the risk for pregnancy loss increases at a similar age. Decreasing pregnancy rates and increasing pregnancy loss rates lead to low foaling rates. Mare age is probably the most apparent single factor affecting reproductive efficiency of horses. Langlois & Blouin (2004) wrote that "if we allow a decrease in fertility not greater than 10 %, mares older than 8 years should not be used", but stallions can be used up to 20 years of age. In riding horses, the mares tend to be at a too high age when they start their breeding career.

### **Effect of reproductive history**

On the basis of reproductive history, mares are classified into four types: maiden (never mated), foaling or foaled (foaled during the same year/breeding season), barren [mated but not conceived during the previous year(s)], and rested [foaled earlier but was not mated again previous year(s)].

Sometimes aborted mares have been classified separately, but if not, then they are considered to be barren. In some other studies, rested mares have not been separated.

Maiden mares are considered to be fertile, but sometimes mares newly retired from racing can experience difficulties. On the other hand, old maiden mares (> 12 years) are the most difficult group to get in foal, particularly when using frozen semen (Samper *et al.* 2002). Old maiden mares are common in warmbloods, but rare in TB and SB populations. Foaling mares are the most fertile mare type, with the exception of foal heat. Foal heat pregnancy rates are lower and pregnancy loss rates higher than in subsequent cycles (Chevalier-Clément 1989; Morris & Allen 2002). Aborted and barren mares tend to have lowest foaling rates.

### Effects of month, environmental temperature and racing

Matings early in season result in higher pregnancy rates than late season (Katila 2003; Langlois & Blouin 2004). At the end of season, only repeat breeders are left, which may provide an explanation for this difference (Katila 2003). Early mating gives the mare more opportunities to conceive and is therefore recommended (Langlois & Blouin 2004). It is well known that the lengthening of the day induces cyclicity in mares, but also nutritional status and environmental temperature may be modifying factors. The effect of environmental temperature on foaling rates was analyzed in a Finnish study. Increase in temperature lowered foaling rates, although the weather in Finland is not hot. Perhaps this was related to more problem mares being mated in late summer. High body temperatures may cause embryonic deaths also in mares similarly to cows. In racing and showing mares, the body temperature may be transiently very high. In stallions, competitions and races in hot weather, and particularly if testis suspensories are used, can increase testicular temperature and disturb spermatogenesis (Staempfli *et al.* 2006). Stress induced by physical activity and shows can alter hormonal levels and influence semen quality (Janett *et al.* 2006).

### References

1. Bristol F (1987): Fertility of pasture bred mares in synchronized oestrus. *J Reprod Fertil, Suppl.* 35:39-43.
2. Brück I, Anderson GA, Hyland JH (1993): Reproductive performance of thoroughbred mares on six commercial stud farms. *Austr Vet J* 70:299-303.
3. Chevalier-Clément F (1989): Pregnancy loss in the mare. *Anim Reprod Sci* 20:231-244.
4. Davies Morel MCG, Gunnarson V (2000): A survey of the fertility of Icelandic stallions. *Anim Reprod Sci* 64:49-64.
5. Dowsett KF, Knott LM (1996): The influence of age and breed on stallion semen. *Theriogenology* 46:397-412.
6. Hearn P, Bonnett B, Samper J (1993): Factors influencing pregnancy and pregnancy loss on one thoroughbred farm. *Proc 39th Ann Conv Am Assoc Equine Pract*:161-163.
7. Hemberg E, Lundeheim N, Einarsson S (2004): Reproductive performance of Thoroughbred mares in Sweden. *Reprod Dom Anim* 39:81-85.
8. Hugason K, Arnason T, Jónmundsson JV (1985): A note on the fertility and some demographical parameters of Icelandic toelter horses. *Anim Reprod Sci* 12:161-167.
9. Hutton CA, Meacham TN (1968): Reproductive efficiency on fourteen horse farms. *J Anim Sci* 27:434-438.
10. Janett F, Thun R, Niederer K, Burger D, Hassig M (2003): Seasonal changes in semen quality and freezability in the Warmblood stallion. *Theriogenology* 60:453-461.
11. Keiper R, Houghton K (1984): Reproduction in feral horses: An eight-year study. *Am J Vet Res* 45:991-995.

12. Katila T (2003): Effects of hormone treatments, season, age and type of mares on ovulation, twinning and pregnancy rates of mares inseminated with fresh and frozen semen. *Pferdeheilkunde* 19:619-624.
13. Laing JA, Leech FB (1975): The frequency of infertility in Thoroughbred mares. *J Reprod Fertil, Suppl.* 23:307-310.
14. Langlois B, Blouin C (2004): Statistical analysis of some factors affecting the number of horse births in France. *Reprod Nutr Dev* 44:583-595.
15. McDowell KJ, Powell DG, Baker CB (1992): Effect of book size and age of mare and stallion on foaling rates in thoroughbred mares. *J Equine Vet Sci* 12:364-367.
16. Merkt H, Jacobs K-O, Klug E, Aukes E (1979): An analysis of stallion fertility rates (foals born alive) from the breeding documents of the Landgestüt Celle over a 158-year period. *J Reprod Fertil, Suppl.* 27:73-77.
17. Morris LHA, Allen WR (2002): Reproductive efficiency of intensively managed Thoroughbred mares in Newmarket. *Equine Vet J* 34:51-60.
18. Osborne VE (1975): Factors influencing foaling percentages in Australian mares. *J Reprod Fertil, Suppl.* 23:477-483.
19. Ricketts SW, Young A (1990): Thoroughbred mare fertility. *Vet Rec* 126:68.
20. Sairanen J, Nivola K, Reilas T, Katila T (2008). Factors affecting reproductive performance of Finnish trotter stallions. *Anim Reprod Sci* 107:346-347.
21. Samper JC, Vidament M, Katila T, Newcombe J, Estrada A, Sargeant J (2002): Analysis of some factors associated with pregnancy rates of frozen semen: a multi-center study. *Theriogenology* 58:647-650.
22. Staempfli S, Janett F, Burger D, Kündig H, Imboden I, Hässig M, Thun R (2006): Effect of exercise and suspensory on scrotal surface temperature in the stallion. *Theriogenology* 66:2120-2126.
23. Sullivan JJ, Turner PC, Self LC, Gutteridge HB, Bartlett DE (1975): Survey of reproductive efficiency in the Quarter-horse and Thoroughbred. *J Reprod Fertil, Suppl.* 23:315-318.
24. van Eldik P, van der Waaij EH, Ducro B, Kooper AW, Stout TAE, Colenbrander B (2006): Possible negative effects of inbreeding on semen quality in Shetland pony stallions. *Theriogenology* 65:1159-1170.
25. von Lepel J (1975): Control of fertility in thoroughbred horses in West Germany. *J Reprod Fertil, Suppl.* 23:311-313.

## Understanding the mare's estrous cycle

### Dale L. Paccamonti\*

Department of Veterinary Clinical Sciences, Equine Health Studies Program, School of Veterinary Medicine, Louisiana State University, Baton Rouge, LA 70803 (USA)

As a group, mares are seasonally polyestrous animals, however great individual variation exists regarding the onset of spring and fall transition and the occurrence and duration of winter anestrus. The onset of winter anestrus and subsequent spring transition is primarily dependent on photoperiod or day length. Day length of course varies by latitude and mares are more likely to enter anestrus during winter in more extreme latitudes and more likely to cycle year-round nearer the equator. Whether a mare goes into winter anestrus, and the duration of anestrus, is influenced by factors such as nutrition, age, breed, and temperature. Studies have shown that mares in good body condition are more likely to cycle year around, and those mares that do enter into anestrus begin cycling a month earlier than mares in poorer body condition (Gentry *et al.* 2002). An increasing plane of nutrition or grazing on green grass is associated with an earlier return to cyclicity (van Niekirk & van Heerden 1972; Carnevale *et al.* 1997). Older mares tend to begin cycling slightly later than young mares (Vanderwall & Woods 1990). Ponies tend to be more seasonal than horses (Sharp 1980; Ginther *et al.* 2004). Environmental temperature may modulate the effectiveness of dopamine antagonists, such as sulpiride, used in an attempt to initiate cyclicity. It is often difficult to separate out confounding variables when examining the effect of one variable on the onset of cyclicity. For example, in the spring, as the day lengthens, temperatures are usually on the rise and horses tend to be turned out to graze on spring pastures rather than be kept indoors.

For those mares that do enter winter anestrus, manipulating the photoperiod by providing artificial light to simulate increased day length earlier in the year is an effective method to initiate an earlier return to cyclicity, however mares still go through a period of transition (Sharp *et al.* 1993). Photoperiod adjustment is usually begun around December 1 in the northern hemisphere. A common scheme is to provide a period of light for 15 to 16 h (with 8 to 9 h of darkness). This is best accomplished by turning the lights on at the end of the day for a few hours. Alternatively, a short (1 to 2 h) period of light can be provided during the night (usually 8 or 9 h after onset of darkness) to interrupt the duration of the melatonin influence (as reviewed in McCue *et al.* 2007).

As mares come out of anestrus and enter the transitional period, multiple waves of follicular growth and regression will be seen if the mares are observed closely via ultrasonography. Sharp *et al.* (1993) reported that pony mares in Florida had, on average, 3.7 follicular waves before the first ovulation of the year. The early follicles are not steroidogenically competent and do not produce sufficient quantities of estrogen to alter concentrations of estrogen in the serum. They can, however produce low levels of estrogen that can result in estrous behavior. During this transitional period, estrous behavior exhibited by a mare can be very erratic. Transition may last for weeks or months and mares may exhibit prolonged periods of estrus, interspersed with variable periods of passivity or rejection of the stallion. This presents a frustrating and sometimes confusing situation for horse owners that desire to get their mare bred early in the season. When a mare is in obvious estrus, it

---

\* pacc@lsu.edu

would seem to be advisable to breed her if pregnancy is desired. However breeding a mare in transition is a waste of the stallion's semen and farm personnel's time. An additional problem is that repeated breeding during transition can actually decrease the chances of getting a problem mare in foal. The repeated deposition of semen into the uterus of a mare with impaired fertility and the resulting inflammation from each breeding can exacerbate an already tenuous situation.

As the period of transition progresses, and the developing follicles increase in size, they eventually become steroidogenically competent and produce detectable levels of estrogen approximately a week prior to the first ovulation (McCue *et al.* 1992). The estrogen stimulates production of LH from the pituitary and the eventual LH surge will result in maturation and ovulation of a dominant follicle.

Researchers have investigated many ways to shorten transition and advance the onset of cyclicity in order to expedite getting mares pregnant earlier in the year. Attempts to induce ovulation during transition by pharmacological means have not been routinely successful. Use of deslorelin in late transitional mares advanced the date of first ovulation by approximately two weeks, but repeated injections were needed (McKinnon *et al.* 1997). Use of dopamine antagonists appears to advance cyclicity when mares are pretreated with estrogen (Kelley *et al.* 2006). Any treatment is less likely to be effective if a mare is in deep anestrus. As spring progresses or the more advanced a mare is in transition, the more likely a treatment is to be successful. Nutrition should not be overlooked because body condition has been shown to be correlated with the onset of cyclicity (Gentry *et al.* 2002; Waller *et al.* 2006).

Once cyclicity begins, mares normally cycle every 21 to 22 days. Diestrus is the most consistent phase of the cycle, lasting 14 to 15 days, with no seasonal variation. Estrus, on the other hand, is more variable, usually lasting somewhat longer (e.g. 5 to 7 d) earlier in the season and being shorter (e.g. 4 to 5 d) nearer the summer solstice. The duration of estrus also varies between individual mares and varies depending on the size of follicles that are present at the onset of estrus.

Many characteristics of reproductive physiology of the mare's cycle are similar to other domestic species; however, there are a few notable differences. For example, for most of the species we work with, the LH surge that induces ovulation is a sharp spike lasting 24 h or less. Mares, on the other hand, have a prolonged rise in LH, lasting for days, beginning before estrus and peaking after ovulation.

An additional factor that complicates the veterinarian's job of breeding management is that again unlike most of our other domestic species that ovulate a set time after the onset of estrus, mares ovulate at variable times after the onset of estrus, and continue to display estrous behavior for a day or two after ovulation. With the other species, it is easy to detect the onset of estrus and time artificial insemination or breeding based on that time point. However, with mares, this may not result in a high overall conception rate. For best results, especially when using cooled or frozen semen, follicular development during estrus must be monitored and insemination or breeding timed to occur near ovulation.

No single criterion to accurately predict ovulation has proven to be reliable. As ovulation nears, follicular size and softness increase and the ultrasonographic image often takes on a characteristic appearance. The apparent softness of a follicle may vary by its location on the ovary. Maximum size of a follicle is often greater early in the season, but varies between mares. Mares tend to ovulate follicles of the same size in consecutive cycles (Cuervo-Aranga & Newcombe 2008). Mares treated with an ovulation-inducing agent will ovulate a follicle of a smaller diameter than if left to ovulate

spontaneously (Cuervo-Aranga & Newcombe 2008). Regressing follicles are refractory to attempts to induce ovulation. Follicular regression is slower than growth and regressing follicles remain palpable and visible ultrasonographically for several days.

Whether mares are more likely to ovulate at a given time of day, i.e. whether there is a diurnal pattern to ovulation, is unclear. Many studies have looked at this issue but most have either checked mares infrequently or used very small groups of mares. Two recent studies have come to different conclusions. Newcombe (2008) reported a lack of a diurnal pattern to ovulation. However, in that study mares were examined at various times of day at intervals up to 8.5 h, and some mares had estrus induced with prostaglandins. Nevertheless, although he concluded there was no diurnal pattern, there was a reported incidence of ovulation between 14:00 to 22:00 h of 44.3 % vs. an expected 33.3 %. Bradecamp *et al.* (2005) examined 25 mares at 2 h intervals during a naturally occurring estrus and found that mares tended to ovulate between 16:00 to 24:00 h, similar to the Newcombe report. A subsequent study by the same group examined the effect of hCG given at 08:00 or 20:00 on altering the time of ovulation. The effect of hCG overrode any diurnal pattern, and mares ovulated 34 to 40 h after hCG regardless if it was given in the morning or the night.

Occasionally a dominant follicle fails to ovulate at the end of estrus. Although more common early or late in the ovulatory season, they are sometimes observed during the normal breeding season, especially in older mares. These non-ovulatory follicles have been called hemorrhagic anovulatory follicles (HAF), anovulatory hemorrhagic follicles, hemorrhagic follicles or persistent anovulatory follicles. Using grey scale B mode ultrasonography, there are no premonitory signs that can be used to predict that a follicle will fail to ovulate. Typically, an HAF can be recognized by the sudden appearance of an abundance of hyperechoic floating specks in the antrum of the follicle. Over the next few days, hyperechoic strands are observed to develop in the antrum and the wall of the follicle thickens as apparent luteal tissue develops. No significant difference was found between mares that developed an HAF and control mares that ovulated, in concentrations of progesterone or LH, and only a slightly greater concentration of estrogen in the HAF mares was observed 3 d before formation (Ginther *et al.* 2007). Some mares are prone to repeated occurrences of HAFs and some researchers feel that conditions such as laminitis may contribute to the occurrence of an HAF (Ginther *et al.* 2007).

Another characteristic of mares that may complicate breeding management is the propensity to grow large follicles during diestrus. Although these follicles usually regress, they can ovulate during diestrus. The effect of a diestrus ovulation depends on when it occurs in relation to the endogenous release of PGF<sub>2α</sub> that initiates luteolysis and the end of diestrus. If a mare ovulates late enough in diestrus that when PGF is released from the endometrium the 'new' corpus luteum is unable to respond to the PGF, it will continue to secrete progesterone, causing a prolonged diestrus period. The effect of this situation is most significant when a presumptive pregnancy diagnosis is based on estrus detection rather than ultrasonographic examination.

Unlike in ruminants where luteolysis is a local mechanism dependent on a countercurrent exchange mechanism, in mares the PGF<sub>2α</sub> released from the endometrium reaches the ovaries through the systemic route. One clinically significant ramification of this is that when performing an embryo transfer, the embryo can be deposited within either uterine horn without regard to side of ovulation. Another consequence is that for maternal recognition of pregnancy to be effective, the embryo must come into contact with the entire uterus in order to prevent PGF release that would result in luteolysis. The embryo achieves this by having a high degree of mobility until approximately



16 days of gestation. Impediments to embryo migration (cysts, strictures) can result in a failure of maternal recognition of pregnancy and a return to estrus.

Following ovulation, progesterone begins to rise almost immediately and reaches a peak around 8 d after ovulation. The cross sectional area of the corpus luteum, viewed ultrasonographically, begins to decline gradually as early as 4 d post ovulation (Ginther *et al.* 2007). After progesterone peaks, it also gradually declines, roughly in parallel with the decline in area of the corpus luteum. At the time of luteolysis, progesterone declines precipitously, more rapidly than the area of the CL, which can still be visualized ultrasonographically for a few days after luteolysis.

The corpus luteum (CL) is usually considered responsive to PGF beginning 5 or 6 d after ovulation. However, the sensitivity of the CL to exogenous PGF depends on the individual mare, the time of administration in relation to ovulation, the dose of PGF, and possibly even the particular analogue used. In an early study on the action of PGF, when PGF was given one or two days after ovulation, there was no effect on the cycle length. When PGF was given on the third day, 40 % of treated mares returned to estrus within four days. All mares responded when treated on day five or later (Oxender *et al.* 1975). This demonstrates the developing sensitivity of the maturing CL to PGF, with some mares responding to PGF as early as 3 d post ovulation.

The interval from PGF administration to estrus and ovulation is quite variable. During diestrus, luteal progesterone slows the GnRH pulse frequency and inhibits the LH surge. Exogenous PGF induces luteolysis and removes the brake on the GnRH pulse generator. The resulting accelerated pulse frequency induces an LH surge that may cause ovulation within 2 d. Estrus may be immediate and brief, so brief in fact, that it is unnoticed. The next observed estrus is then in 15 d, with ovulation some days later. In this case, it would appear that there was an apparent failure to induce estrus. Understanding underlying mechanisms of reproductive physiology can often help to explain unexpected occurrences to clients and establish a basis for sound treatment plans to improve breeding management.

## References

1. Bradecamp EA, Lyle SK, Eilts BE, Paccamonti DL (2005): Determination of the time of day of spontaneous ovulation in the mare. *Theriogenology*. 64:781.
2. Carnevale EM, Hermetet MJ, Ginther OJ (1997): Age and pasture effects on vernal transition in mares. *Theriogenology*. 47:1009-1018.
3. Cuervo-Arango J, Newcombe JR (2008): Repeatability of preovulatory follicular diameter and uterine edema pattern in two consecutive cycles in the mare and how they are influenced by ovulation inductors. *Theriogenology*. 69:681-687.
4. Gentry LR, Thompson DLJ, Gentry GTJ, Davis KA, Godke RA, Cartmill JA (2002): The relationship between body condition, leptin, and reproductive hormonal characteristics of mares during the seasonal anovulatory period. *J Anim Sci*. 80:2695-2703.
5. Ginther OJ, Gastal EL, Gastal MO, Beg MA (2004): Seasonal influence on equine follicle dynamics. *Anim Reprod*. 1:31-44.
6. Ginther OJ, Gastal EL, Gastal MO, Utt MD, Beg MA (2007): Luteal blood flow and progesterone production in mares. *Anim Reprod Sci*. 99:213-220.
7. Ginther OJ, Gastal EL, Gastal MO, Beg MA (2007): Incidence, endocrinology, vascularity, and morphology of hemorrhagic anovulatory follicles in mares. *J Eq Vet Sci*. 27:130-139.
8. Kelley KK, Thompson J, Storer WA, Mitcham PB, Gilley RM, Burns PJ (2006): Estradiol interactions with dopamine antagonists in mares: Prolactin secretion and reproductive traits. *J Eq Vet Sci*. 26:517-528.

9. McCue PM, Warren RC, Appel RD, Stabenfeldt GH, Hughes JP, Lasley BL (1992): Pregnancy rates following administration of GnRH to anestrus mares. *J Eq Vet Sci.* 12:21-23.
10. McCue PM, Logan NL, Magee C (2007): Management of the transition period: physiology and artificial photoperiod. *Eq Vet Educ.* AE:146-150.
11. McCue PM, Logan NL, Magee C (2007): Management of the transition period: hormone therapy. *Eq Vet Educ.* AE:215-221.
12. McKinnon AO, Vasey JR, Lescun TB, Trigg TE (1997): Repeated use of a GnRH analog deslorelin (Ovuplant) for hastening ovulation in the transitional mare. *Eq Vet J* 29:153-155.
13. Newcombe JR (2008): Absence of any specific diurnal pattern in the time of ovulation in the mare. *J Eq Vet Sci.* 28:427-430.
14. Oxender WD, Noden PA, Bolenbaugh DL, Hafs HD (1975): Control of estrus with prostaglandin F<sub>2α</sub> in mares: Minimal effective dose and stage of estrous cycle. *Am J Vet Res.* 36:1145-1147.
15. Sharp DC (1980): Environmental influences on reproduction in horses. *Vet Clin N Am: Large Anim Pract.* 2:207-223.
16. Sharp DC, Cleaver BD, Davis SD (1993): Photoperiod. In: McKinnon AO and Voss JL (eds), *Equine Reproduction*. Baltimore, Williams & Wilkins, 179-185.
17. Vanderwall DK, Woods GL (1990): Age-related subfertility in the mare. *Proc Am Assoc Eq Pract.* 37:85-89.
18. van Niekerk CH, van Heerden JS (1972): Nutrition and ovarian activity of mares early in the breeding season. *J S Afr Vet Assoc.* 43:355-360.
19. Waller CA, Thompson J, Cartmill JA, Storer WA, Huff NK (2006): Reproduction in high body condition mares with high versus low leptin concentrations. *Theriogenology.* 66:923-928.

## How to Interpret Endometrial Edema in Brood Mares?

**Juan C. Samper\***

JCS Veterinary Reproductive Services, Langley (BC, Canada)

### Introduction

The mare, on the average, has an estrus period that lasts around 6.5 days. Most mares will ovulate follicles ranging between 40 and 45 mm 24 to 48 hrs before the end of their standing heat (Daels *et al.* 1993). Although these parameters are well established for the average mare, follicle size at ovulation and the duration of estrus in mares varies widely. Some mares might consistently ovulate 35 mm follicles while others will not ovulate until the follicle has reached more than 50 mm in diameter size. It is also well established that the number of days that a mare is in physiological estrus is not necessarily related to her behavioral estrus, but a number of mares can and often do, show strong signs of heat up to 48 hrs after ovulation (Ginther & Pierson 1994).

To maximize pregnancy rates at breeding farms, normal mares must be bred within 24-48 prior to ovulation. However, mares bred artificially will have higher conception rates if bred within 24 hrs before ovulation. Furthermore, mares bred with subfertile stallions or with frozen semen, will have higher pregnancy rates if bred within less than 12 hrs of ovulation (Woods J. *et al.*). Therefore determining the time of ovulation becomes a critical factor in achieving maximum pregnancy rates at breeding farms.

Current systems to determine the time of ovulation in mares rely mostly on: a) teasing, b) the softening of a preovulatory size follicle detected by rectal palpation and in some instances the ultrasonographic appearance of the follicle (Squires *et al.*). In addition human chorionic gonadotropin (HCG) or deslorelin are routinely used for induction of ovulation in mares in an effort to minimize the variation in the time of ovulation (Cuervo-Arango & Newcombe 2008). Although it has been shown that most mares that are in standing heat and have at least a 35 mm follicle will ovulate between 36-48 hrs after treatment. With these products, there is still a wide variation in the response of individual mares. This is due perhaps to the wide variation in the size of the follicles that individual mares ovulate (Cuervo-Arango & Newcombe 2008).

The mare under the influence of estrogen will have increased blood perfusion to the uterus that results in an increase of endometrial edema that can be visualized ultrasonographically (Hayes *et al.* 1985; Samper 1997; Squires 1988). In addition to the visualization of the edema of the endometrial folds, that has been described as a “cart wheel pattern”, there is a mild hyperemia of the vulvar lips and vagina with a concomitant relaxation of the vaginal vault and cervix (Daels *et al.* 1993, Ginther & Pierson 1994) The appearance and disappearance of the endometrial edema is a progressive phenomena in most mares and is not associated with previous foalings (Watson *et al.* 2003; Tunon 1995). Once the estrogens reach its maximal level, and as the mares approach ovulation, the intensity of the edema starts to decrease Bragg *et al.*, Pycock *et al.*). Most normal mares will ovulate with a low degree of endometrial edema (Samper 1997).

---

\* jsamper@telus.net

## Materials and Methods

A subjective scoring system ranging between 0 (no edema) and 5 was used to determine the degree of endometrial edema mare cycles (Fig 1-6). A typical normal mare would have edema 0 during diestrus and 4 for a normal maximal degree of edema. Grade 5 uterine edema was reserved for those mares that were considered to have a pathologic and/or inflammatory edema which is referred as “**hyper-edema**”. Inflammatory or hyper-edema is characterized by observing a thick and prominent endometrial fold that has a hyper-echoic border and marked hypo-echogenicity at the center of the folds.



**Fig 1: Uterine edema 0 (UE-0)** The absence of uterine edema is evident by a clear homogeneity of the entire surface of the uterus indicating a progesterone dominated uterus



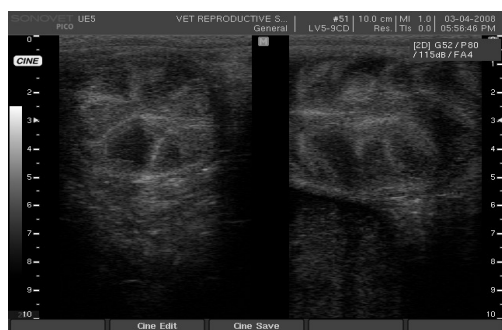
**Fig 2: Uterine edema 1 (UE-1)** Uterine folds of a uterus with UE-1 can be difficult to identify and unless you have previous examinations it could be undetectable Rectal palpation with a softening cervix are critical to determine the stage of the cycle



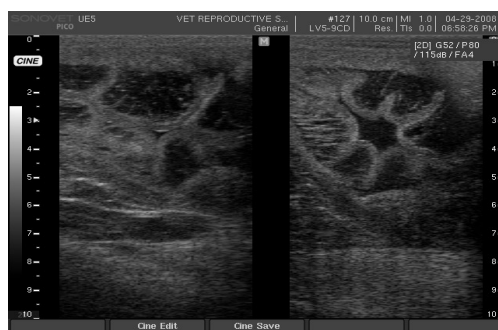
**Fig 3: Uterine edema 2 (UE-2)** The first real sign of uterine edema in the mare most often will be detected at the cervix and is visualized ultrasonographically as a fish-bone appearance. Although not all endometrial folds are evident some of them are easily identifiable on ultrasonography



**Fig 4: Uterine edema 3 (UE-3)** A dominant follicle is present and the endometrial folds can be easily observed throughout the uterus giving the typical “cart wheel” appearance



**Fig 5: Uterine edema 4 (UE-4)** There is an increase in the thickness of the folds and ultrasonographically the folds have hyperechoic borders and hypo-echoic center. However the ultrasonographic uterine architecture (cart wheel) is still maintained



**Fig 6: Uterine edema 5 (UE-5)** The endometrial folds are abnormally thick making the uterus loose the normal architecture of the cart wheel pattern. It is persistent even after the mare ovulates and therefore follicles although mostly large and of preovulatory size can be of any size. Due to the increase in surface area of the endometrium free fluid that could be present is often dissipated between the folds in the lumen

All endometrial edema scores were determined by evaluating a cross section of the uterine horn ipsilateral to the ovary that had the dominant follicle. Five hundred and eighteen cycles were followed during 2 breeding seasons on thoroughbred, standardbred and warmblood mares. The degree of endometrial edema was graded at the time of breeding and 24-48 hrs later when usually ovulation was detected. The percentage of mares with uterine fluid post-ovulation at 24-48 hrs was evaluated for mares bred with different grades of endometrial edema as well as the pregnancy rate at 12-16 days post ovulation.

## Results

There is a very typical pattern in the normal mare regarding the ultrasonic pattern of endometrial edema. Mares will start displaying signs of behavioral heat when the ultrasound score reaches around two. ( $X = 1.83$  range 1-4) From there on, the score will increase gradually until it reaches its maximal degree ( $X = 4.3$  range 3-5). It is at this point when mares will respond most consistently to hCG with follicular size very often larger than 35 mm. Of the mares that I have treated with HCG 98 % have ovulated within 48 hrs. Follicle size in these mares has been an average of 39.8 mm ranging between 33 and 49 mm. From the time that mares reach their peak SEE or are treated with HCG, endometrial edema starts to gradually decrease as the mare approaches ovulation. The normal mare will ovulate within a few hours after the SEE has decreased to an average of 1.3 range between 1-4. In most mares impending ovulation will coincide with a history of behavioral estrus for four or five days and a preovulatory size follicle 40-55 mm in size. The ultrasonographic appearance of the follicle that is approaching ovulation is quite distinct with irregular borders, and hyperechogenic walls. This follicle in general is painful and will be soft at palpation depending on its location within the ovary.

Average endometrial edema at the time of breeding was 2.44 and at the time that ovulation was detected 0.47 and first cycle pregnancy rate was 56.8 and 18.5 % of the mares had detectable uterine fluid post-ovulation. Grades of endometrial edema at breeding were Grade 1- 110/518 (21.2 %), Grade 2- 232/518 (44.8 %), Grade 3 74/518, (14.3 %), Grade 4- 36/518 (7 %) and Grade 5 or hyper-edema 66/518 (12.7 %). Endometrial edema at the time of ovulation was 0.11 for mares bred with edema 1 or 2, 0.31 for mares bred with edema 3 and 1.6 and 1.9 for mares bred with edema 4 and 5 respectively. The pregnancy rate was 66.1, 63.8, 60.8, 50.0 and 43.1 % for mares bred with edema 1,2,3,4 and 5 respectively. The presence of uterine fluid at the time of ovulation was 12.6, 24.4, 32.4, 38.8 and 58.4 % for mares in each of the grades of endometrial edema. Mares that were considered to have a grade 5 endometrial edema were cultured and an endometrial cytology performed. Of these mares 56.9 % had a positive culture and/or cytology. The seasonal pregnancy rate for mares bred with hyper-edema was 73.8 but the average number of cycles per pregnancy was increased compared to the mares in the other groups. Normal mares will have a marked decrease in endometrial edema (SEE) as she approaches ovulation. However there are some instances when mares ovulate with SEE of four and five. In my experience these mares very often have either poor perineal conformation predisposing them to aspirate air and/or have clinical or subclinical endometritis. Very often these mares benefit from post-breeding therapies such as uterine lavage and/or antibiotic infusions. Mares that are bred and ovulate with no marked decrease in SEE often will have marked accumulations of uterine fluid.

## Discussion

In most normal mares the variation in endometrial edema from estrous to diestrous is very pronounced, (ranging from 0-4). Although not all mares will have this pronounced variation in uterine edema, more than 90 % of the mares will have detectable uterine edema when in estrus Watson *et al.*, That is slightly more pronounced in the body (Bragg Weaver *et al.* 2002). Mares that do not display uterine edema while progesterone levels are basal and estrogen is high should be considered abnormal (Pycock *et al.* 1995). On the other hand mares that display obvious endometrial edema while disseminated throughout the uterus are also considered abnormal (Samper 2007). However, a localized increase of uterine edema around the conceptus is considered normal (Lefranc & Allen 2007 a, b)

Even though the mare has a heavy inflammatory reaction shortly after insemination due to the presence of sperm (post-breeding induced endometritis), this reaction is seldom detected as an increase in the degree of endometrial edema in the normal mare at 24 to 48 hrs post-breeding.

There are several instances when the clinician should suspect uterine pathology when evaluating the endometrial edema (McKinnon *et al.* 1988). These include: 1) Presence of obvious endometrial edema and a large follicle 14-15 days post-ovulation, 2) Presence of hyper-edema during the normal estrus period, 3) Failure to reduce the edema as the mare approaches ovulation and the presence of marked uterine edema 24 hours post ovulation, 4) Significant increase in the degree of uterine edema 12-24 hours post-breeding and 5) Lack of uterine edema during the estrus period (Plata Madrid *et al.* 1994). Timing of ovulation of mares at breeding farms is imperative to maximizing pregnancy rates. This becomes even more important with heavily booked stallions or when artificial insemination with transported or frozen semen is used. Detection of the pattern of uterine edema with ultrasonography, combined with rectal palpation of the follicles and the use of ovulation inducing agents helps veterinarians determine the optimal time for breeding of a normal mare. In addition the routine examination of mares will help veterinarians: 1) Determine the optimal time for the

administration of ovulatory agents such as hCG or Ovuplant; **2)** Determine mares that are in true standing estrus when a teasing stallion is not available; **3)** Determine when there is estrogenic competence of follicles in transitional mares; **4)** Diagnose uterine inflammation that might indicate uterine infection, urine pooling and/or pneumouterus and implement appropriate therapy; **5)** Make a prognosis of the possibility of early embryonic death (Samper 2007).

Interpretation of endometrial edema requires a good quality ultrasound and evaluation of the mare on a regular basis during the late diestrus and the estrus period until ovulation is detected. If used critically and consistently, the pattern of uterine edema can aid the practitioner in determining uterine health and possible diagnostic procedures as well as therapies that may help increase the fertility of mares (Squires *et al.* 1988; Samper 2007). Following the pattern of endometrial edema is a key tool to help veterinarians manage mares reproductively.

## References

1. Bragg Wever ND, Pierson RA, Card CE (2002): Assessment of endometrial edema and echotexture in natural and hormonally manipulated estrus in mares. *Theriogenology* 58:507-510.
2. Cuervo-Arango J, Newcombe J (2008): Repeatability of preovulatory follicular diameter and uterine edema pattern in two consecutive cycles in the mare and how they are influenced by ovulation inductors. *Theriogenology*. Apr 1;69(6):681-7.
3. Daels PF, Hughes, JP (1993): The normal oestrous cycle. In: *Equine Reproduction*. Eds. AO McKinnon and JL Voss. Philadelphia, Lea & Febiger. pp 121-133.
4. Ginther OJ, Pierson RA (1994): Ultrasonic anatomy and pathology of the equine uterus. *Theriogenology*. 2, 505-516.
5. Hayes KEN, Pierson RA, Scraba ST, Ginther OJ (1985): Effects of oestrous cycle and season on ultrasonic uterine anatomy in mares. *Theriogenology*. 24, 465-477.
6. Lefranc AC, Allen WR (2007): Influence of breed and oestrous cycle on endometrial gland surface density in the mare. *Equine Vet J*. 39: 506-510.
7. Lefranc AC, Allen WR (2007): Endometrial gland surface density and hyperaemia of the endometrium during early pregnancy in the mare. *Equine Vet J*. 39:511-515.
8. McKinnon AO, Squires EL, Carnevale EM, Harrison LA, Frantz DD, McChesney AE, Shideler RK (1988): Diagnostic ultrasonography of uterine pathology in the mare. *Proc. 33rd Ann. Conv. Am. Ass. equine Pract.* pp 605-622.
9. Plata-Madrid H, Youngquist RS, Murphy CN, Bennett-Wimbush K, Braun WF, Loch WE (1994): Ultrasonographic characteristics of the follicular and uterine dynamics in Belgian mares. *J. Eq. Vet. Sci.*, 14, 421-423.
10. Pycock JF, Dieleman S, Drifhout P, van der Brug Y, Oei C, van der Weijden GC (1995): Correlation of plasma concentrations of progesterone and estradiol with ultrasound characteristics of the uterus and duration of estrous behavior in the cycling mare, *Reprod in Dom Animals*; 30: 224.
11. Samper JC (1997): Ultrasonographic appearance and the pattern of uterine edema to time ovulation in mares; *Proc. 43 rd Annual AAEP Convention*, pp 189-191.
12. Samper JC (2007): How to interpret endometrial edema to manage broodmares, *Proc. AAEP 2007*.
13. Squires EL, McKinnon AO, Shideler RK (1988): Use of ultrasonography in reproductive management of mares. *Therio*. 29, 55-70.
14. Tunon AM, Rodriguez Martinez H, Haglund A, Albiñ A, Magnusson U, Einarsson S (1995): Ultrastucture of the secretory endometrium during oestrus in young maiden and foaled mares. *Eq. Vet J*. 27:382-388.
15. Watson ED, Thomassen R, Nikolakopoulos E (2003): Association of uterine edema with follicle waves around the onset of the breeding season in pony mares. *Theriogenology* 59:1181-7.
16. Woods J, Bergfelt DR, Ginther OJ (1990): Effects of time of insemination relative to ovulation on pregnancy rate and embryonic-loss rate in mares. *Equine Vet J*.;22(6):410-5.

## Follicles and LH: a love-hate relationship?

**Francesc X. Donadeu<sup>\*1</sup>, Stephanie Schauer<sup>1</sup>, Monique Ottogalli<sup>2</sup>, Christine Briant<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>The Roslin Institute and Royal (Dick) School of Veterinary Studies, University of Edinburgh, Midlothian, Scotland (UK); <sup>2</sup>INRA, UMR85, Unité Physiologie de la Reproduction et des Comportements, Nouzilly (France)

### Introduction

Pharmacological manipulation of the estrous cycle is an integral component of modern horse breeding. Treatments to time or the stimulation of ovarian functions often involve administration of gonadotropins and/or other hormonal compounds that directly (e.g., Gonadotropin-releasing hormone) or indirectly (e.g., progesterone and prostaglandin [PG] F<sub>2α</sub>) alter the levels of endogenous gonadotropins, particularly luteinizing hormone (LH). To properly assess the effectiveness as well as any potentially unwanted effects of these treatments, it is essential to bear in mind that the requirements of gonadotropins for normal follicle development may change during different reproductive stages. Studies during the past decade have greatly expanded our knowledge on the functional relationships between follicles and circulating LH in mares and, together with data from other species, have led to the conclusion that normal follicle growth leading to fertile ovulation may only occur within a specific range of circulating LH concentrations, the upper and lower limits of which are likely to vary during different stages of the reproductive cycle.

### Minimal LH requirements for follicle development

The requirement of LH, not only for ovulation but also for normal follicle development, has been demonstrated in horses, as in other species (Gong *et al.* 1996). The selection of a dominant follicle is temporally associated with a distinct increase in circulating LH levels (Ginther *et al.* 2003). Further, experimental suppression of circulating LH levels in cycling mares by administration of progesterone during a follicular wave stunts the development of the dominant follicle (Gastal *et al.* 1999), and this is consistent with results after LH suppression with a GnRH antagonist during the middle of the follicular phase (Guillaume *et al.* 2002) or the pre-ovulatory period (Briant *et al.* 2003).

The equine anovulatory season provides a unique natural model to investigate the effects of reduced LH levels on follicle development (reviewed in Donadeu & Watson 2007). Based on reported temporal relationships between circulating LH and follicles in seasonally anovulatory mares, adequate LH levels are necessary for normal growth of dominant follicles as well as the acquisition of ovulatory competence. Specifically, both during the fall and spring transitional periods significantly higher LH concentrations were associated with follicular waves involving a dominant follicle than with waves producing only smaller follicles (Donadeu & Ginther 2003; Ginther *et al.* 2003). Follicle-stimulating hormone (FSH) concentrations associated with the two types of waves were not different. Consistent with those results, the renewed growth of dominant follicles after the period of deep anoestrus in mares is apparently associated temporally with an increase in LH pulsatility (Fitzgerald *et al.* 1987; Donadeu & Ginther 2002). A role of LH in promoting the acquisition of ovulatory

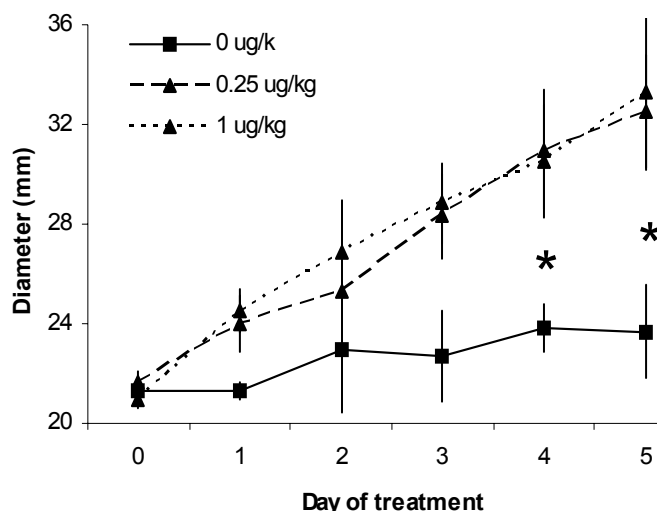
---

\* Xavier.donadeu@roslin.ed.ac.uk



competence has been suggested by reportedly higher circulating LH concentrations early during development of the first ovulatory follicle of the season than during the development of large anovulatory follicles during the spring transition (Acosta *et al.* 2004). Based on these results, higher LH requirements may exist for follicle maturation leading to ovulatory competence than for the growth of dominant anovulatory follicles. Since dominant follicles have lower responsiveness to LH during the spring transition than during the ovulatory season, as indicated by lower levels of LH receptor expression in both theca and granulosa layers (Watson *et al.* 2004), a distinct increase in LH support at the end of spring transition likely acts to upregulate the expression of LH receptors as well as other genes that provide the follicle with the ability to fully respond to an ovulatory LH surge.

Based on the above temporal relationships, we wished to directly test the hypothesis that a deficiency in LH is responsible for the reduced development and/or ovulatory-incompetence of transitional follicles, and at the same time investigate whether LH treatment could be used to efficiently hasten the onset of the ovulatory season. To that end, all follicles > 15 mm were ablated in pony mares (250-500 kg) during early transition (upon detection of the first 25 mm follicle during February-March) as described (Doyle *et al.* 2008) followed by treatment with a subovulatory dose (0.25 or 1 ug/kg) of an equine pituitary LH fraction (Hofferer *et al.* 1993) every 12 h once the largest follicle of the post-ablation wave reached 20 mm. An ovulatory dose of hCG was injected once the follicle reached >32 mm. Administration of LH significantly stimulated ( $p = 0.03$ ) growth of the largest follicle (Fig. 1) but had no effect ( $p > 0.1$ ) on the growth of the second largest follicle or the number of follicles >10 mm developing in the wave. Three of five mares treated with LH ovulated in response to hCG resulting in a significant shortening of the interval from the beginning of treatment to ovulation relative to saline-treated mares ( $23.6 \pm 10.4$  vs  $69.0 \pm 13.3$  days, respectively,  $p = 0.03$ ). All three mares ovulated a single follicle. These results demonstrate that a deficiency in LH in transitional mares is causally related, at least in part, to reduced follicle growth and the inability of follicles to respond to ovulatory stimuli and that stimulation of follicle development with LH can potentially be used to hasten the onset of the ovulatory season.



**Fig. 1:** Diameter (mm  $\pm$  SE) of the largest follicle of a post-ablation wave in mares treated with a subovulatory dose (0.25 or 1 ug/kg) of an equine pituitary LH fraction or saline every 12 h from the day the follicle reached 20 mm until it was 32 mm ( $n=3$  mares/group). There was a significant interaction of Group\*Day ( $P=0.03$ ). A star indicates a significant difference between LH- and saline-treated groups ( $P<0.05$ ).

### Does over-exposure to LH impair follicle development?

Treatments to induce superovulation in mares can reportedly lead to ovulatory dysfunction (including premature ovulation or anovulation) and reduced fertility (Squires & McCue 2007). In some studies this could be attributed to the relatively high LH content of the pituitary preparation used to stimulate multiple ovulations (Briant *et al.* 2004), in agreement with earlier results in cattle (Callesen *et al.* 1986). More recently, two different research groups (Cuervo-Arango & Newcombe 2008; Ginther *et al.* 2008) suggested an association between the use of prostaglandin (PG) F<sub>2α</sub> to shorten the oestrus cycle and an increase in the incidence of haemorrhagic anovulatory follicles (HAFs), and they proposed that the increase in circulating LH following PGF<sub>2α</sub>-induced luteolysis may induce premature follicular maturation. Although this proposition is based on limited experimental or clinical data and will therefore require critical testing, it is consistent with the observation that LH secretion during an equine follicular wave is naturally under tight control by follicular products that prevent a premature, and perhaps detrimental, increase in circulating LH (Donadeu & Ginther 2003; Ginther *et al.* 2007).

A causal effect of high LH on ovulatory dysfunction has been clearly demonstrated in other species. An association between elevated LH levels and anovulation is well known in women with polycystic ovarian syndrome (Ehrmann 2005). In addition, two different rodent models have provided valuable insight on the systemic effects of chronic LH elevation (Couse *et al.* 2004). In such animals, persistently high circulating LH levels are associated with chronic anovulation, cystic and hemorrhagic follicles, a lack of corpora lutea and granulosa cell tumors, in addition to extraordinarily high levels of plasma estradiol and testosterone, and increased expression of the gonadotropin receptors and steroidogenic enzymes.

We are currently using follicle ablation together with twice daily administration of an equine pituitary LH fraction (Hofferer *et al.* 1993) to mares during the ovulatory season to critically assess the effects of premature exposure to elevated LH on the function of equine follicles and their ability to ovulate, and the results of this study will be presented.

### Conclusions

The results of studies in mares clearly demonstrate the importance of LH not only for ovulation but also for normal development of dominant follicles including the acquisition of ovulatory capacity. The role of deficient LH in the developmental deficiencies of follicles during the spring transitional period may be potentially exploited therapeutically to hasten the onset of the ovulatory season. On the other hand, it needs to be clearly established whether premature exposure of follicles to high LH levels, as induced by certain oestrus synchronising treatments, may alter follicle development and increase the risk of ovulatory failure.

The work presented in this manuscript was funded by a Horse Betting Levy Board grant to F.X. Donadeu (Vet/Prj/745)

### References

1. Acosta TJ, Beg MA, Ginther OJ (2004): Aberrant Blood Flow Area and Plasma Gonadotropin Concentrations During the Development of Dominant-Sized Transitional Anovulatory Follicles in Mares. *Biol Reprod* 71(2):637-642.
2. Briant C, Ottogalli M, Morel M, Guillaume D (2003): Use of a GnRH antagonist, antarelix, associated or not with hCG, to control ovulation in cyclic pony mares. *Domest Anim Endocrinol* 24(4):305-322.

3. Briant C, Toutain P, Ottogalli M, Magallon T, Guillaume D (2004): Kinetic studies and production rate of equine (e) FSH in ovariectomized pony mares. Application to the determination of a dosage regimen for eFSH in a superovulation treatment. *J Endocrinol* 182(1):43-54.
4. Callesen H, Greve T, Hyttel P (1986): Preovulatory endocrinology and oocyte maturation in superovulated cattle. *Theriogenology* 25(1):71-86.
5. Couse JF, Yates MM, Sanford R, Nyska A, Nilson JH, Korach KS (2004): Formation of Cystic Ovarian Follicles Associated with Elevated Luteinizing Hormone Requires Estrogen Receptor- $\beta$ . *Endocrinology* 145(10):4693-4702.
6. Cuervo-Arango J, Newcombe JR (2008): Risk Factors for the Development of Haemorrhagic Anovulatory Follicles in the Mare. *Reproduction in Domestic Animals* DOI 10.1111/j.1439-0531.2008.01260.x.
7. Donadeu F, Ginther O (2002): Follicular waves and circulating concentrations of gonadotrophins, inhibin and oestradiol during the anovulatory season in mares. *Reproduction* 124(6):875-885.
8. Donadeu F, Ginther O (2003): Interactions of follicular factors and season in the regulation of circulating concentrations of gonadotrophins in mares. *Reproduction* 125(5):743-750.
9. Donadeu FX, Watson ED (2007): Seasonal changes in ovarian activity: Lessons learnt from the horse. *Anim reprod Sci* 100:225-242.
10. Doyle LK, Hogg CO, Watson ED, Donadeu FX (2008): Seasonal effects on the response of ovarian follicles to IGF1 in mares. *Reproduction* 136(5):589-598.
11. Ehrmann DA (2005): Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 352(12):1223-1236.
12. Fitzgerald BP, Affleck KJ, Barrows SP, Murdoch WL, Barker KB, Loy RG (1987): Changes in LH pulse frequency and amplitude in intact mares during the transition into the breeding season. *J Reprod Fertil* 79(2):485-493.
13. Gastal EL, Bergfelt DR, Nogueira GP, Gastal MO, Ginther OJ (1999): Role of Luteinizing Hormone in Follicle Deviation Based on Manipulating Progesterone Concentrations in Mares. *Biol Reprod* 61(6):1492-1498.
14. Ginther O, Woods B, Meira C, Beg M, Bergfelt D (2003): Hormonal mechanism of follicle deviation as indicated by major versus minor follicular waves during the transition into the anovulatory season in mares. *Reproduction* 126(5):653-660.
15. Ginther OJ, Beg MA, Donadeu FX, Bergfelt DR (2003): Mechanism of follicle deviation in monovular farm species. *Anim. Reprod. Sci.* 78(3-4):239-257.
16. Ginther OJ, Gastal MO, Gastal EL, Jacob JC, Beg MA (2008): Induction of haemorrhagic anovulatory follicles in mares. *Reprod Fertil dev* 20(8):947-954.
17. Ginther OJ, Utt MD, Beg MA, Gastal EL, Gastal MO (2007): Negative Effect of Estradiol on Luteinizing Hormone Throughout the Ovulatory Luteinizing Hormone Surge in Mares. *Biol Reprod* 77(3):543-550.
18. Gong J, Campbell B, Bramley T, Gutierrez C, Peters A, Webb R (1996): Suppression in the secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone, and ovarian follicle development in heifers continuously infused with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Biol Reprod* 55(1):68-74.
19. Guillaume D, Bruneau B, Briant C (2002): Comparison of the effects of two GnRH antagonists on LH and FSH secretion, follicular growth and ovulation in the mare. *Reprod Nutr Dev* 42(3):251-264.
20. Hofferer S, Lecompte F, Magallon T, Palmer E, Combarnous Y (1993): Induction of ovulation and superovulation in mares using equine LH and FSH separated by hydrophobic interaction chromatography. *J Reprod Fertil* 98(2):597-602.
21. Squires EL, McCue PM (2007): Superovulation in mares. *Anim reprod Sci* 99(1-2):1-8.
22. Watson ED, Bae S-E, Steele M, Thomassen R, Pedersen HG, Bramley T, Hogg CO, Armstrong DG (2004): Expression of messenger ribonucleic acid encoding for steroidogenic acute regulatory protein and enzymes, and luteinizing hormone receptor during the spring transitional season in equine follicles. *Domest Anim Endocrinol* 26(3):215-230.

# The use of colour-flow Doppler ultrasonography in broodmare practice

**Marta Villani\*, Tom A.E. Stout**

Department of Equine Sciences, Utrecht University (the Netherlands)

## Introduction

Colour-flow Doppler ultrasonography is an emerging technology that permits non-invasive assessment of blood-flow and vascular dynamics. The use of colour-flow Doppler ultrasound (US) to examine blood-flow in the reproductive tract of the mare was first reported by Bollwein *et al.* (1998). At that time, however, ultrasound machines with colour-flow Doppler capability were large and expensive, and the potential applications of Doppler US to clinical brood mare practice were not clear. Since then, colour and power flow Doppler US technology has not only improved but also become increasingly accessible, and colour-flow and pulsed-wave Doppler US are now integrated into a number of affordable ultrasound machines suitable for day-to-day mare reproductive work. Moreover, the combination of increasing familiarity with Doppler technology and experimental studies examining blood-flow in reproductive structures throughout the oestrous cycle and pregnancy has helped to identify possible diagnostic uses. The aim of this review is to outline how Doppler US can currently be applied to clinical mare reproduction, and how the clinical uses may increase in the near future.

## Doppler Ultrasonography

Colour-flow Doppler US is well established as a useful tool for non-invasively monitoring blood-flow or vascular perfusion of uterine, ovarian and fetal structures in women. Indeed, poor perfusion of developing ovarian follicles or of the endometrium has been associated with a reduced likelihood of a successful pregnancy, while some reproductive tumours also have characteristic patterns of blood-flow. In horses, Doppler US has been described for the examination of blood-flow in the uterine and ovarian arteries, follicle wall, corpus luteum, endometrium, placenta, umbilical cord and various other embryonic or fetal structures in a research context, but Doppler US is not yet commonly used in the reproduction clinic.

In essence, there are two major ways of using Doppler US to assess blood-flow; pulsed-wave or spectral Doppler, and colour-flow or power-flow Doppler. Spectral mode Doppler US is used to measure the velocity of blood-flow in a specific vessel, or part of a vessel. Spectral analysis can, therefore, be used to measure absolute blood-flow rates in a vessel. However, absolute blood-flow values are only strictly comparable if a consistent angle between probe and blood vessel can be accurately recreated for each measurement; since this is often difficult when performing transrectal ultrasonography, spectral wave analysis in these circumstances is commonly restricted to the use of the resistance and pulsatility indices, angle-independent ratios that give a measure of the resistance to blood-flow. Furthermore, while spectral Doppler US is useful for research studies in which mean values for a group of animals can be compared statistically, interpretation of calculated values for an individual clinical case may be difficult because there are currently very few conditions for which

---

\* m.villani@uu.nl

absolute cut-off values for normal versus pathological findings, or for stages of development or degrees of function, are available and because such cut-off values may vary depending on circumstances, e.g. precise machine and probe used. At present then, colour-flow or power-flow Doppler imaging is more attractive to the clinician because it allows direct, visual real-time evaluation of the vascular perfusion of an area of interest while an entire organ is being scanned systematically; areas of blood-flow (in fact of movement) are highlighted in colours that reflect both the direction and the speed of movement and are superimposed on the conventional B-mode ultrasound picture. Such a technique can be readily applied to diagnostic processes in which the important criterion is the simple presence or absence of blood-flow or blood vessels, or for which a gross indication of the intensity of flow, density of blood vessels or rate of pulsation is informative. For example, colour-flow Doppler US can very easily be used to determine whether an identified structure is a blood vessel or contains blood vessels.

### **Practical applications**

#### **Corpus luteum blood flow**

Currently, one of the most useful practical applications of colour-flow Doppler US in the broodmare is the rapid assessment of corpus luteum (CL) function. Clinicians commonly encounter situations in which they need to determine whether a CL or a CL-like ovarian structure is actively producing progesterone, but wish to decide upon their therapeutic strategy without having to wait for the results of a confirmatory blood progesterone assay. Previous studies have demonstrated that while CL size (e.g. maximum cross-sectional area) gives a reasonable indication of luteal activity, the decrease in size and eventual disappearance of a CL during luteolysis lags behind progesterone values by approximately 3 days (Stout *et al.* 2002). By contrast, luteal blood-flow closely parallels both the cyclical increase in plasma progesterone (P4) concentrations between days 1 and 6 after ovulation and the decrease as a result of physiological luteolysis between days 16 and 19 (Ginther *et al.* 2006). Similarly, PGF2 $\alpha$ -induced luteolysis leads to a dramatic decrease in luteal blood flow that closely parallels the decline in circulating P4 concentrations to baseline values over the 24-72 hours after administration (Hendriks *et al.* 2006). Colour or power-flow US can therefore be used to assess the function of a CL in the case of suspected luteal deficiency (e.g. when there is concern that a pregnant mare is returning to oestrus) or when trying to determine whether an echogenic area on the ovary is an active CL in a mare that is not showing clear behavioural or other signs of oestrus (e.g. uterine oedema, cervical relaxation). A normal, active CL is an intensely vascular structure with, in particular, a peripheral ring of blood vessels that can be clearly imaged with colour-flow Doppler US.

#### **Follicular blood flow**

One of the hopes for colour-flow Doppler US was that it would be a useful aid for reliably predicting imminent ovulation and / or for determining whether a developing follicle would proceed to ovulation rather than developing into a persistent anovulatory follicle (PAF). In the latter respect, Acosta *et al.* (2004) reported that it is possible to fairly reliably differentiate 30 mm follicles that are or are not going to ovulate, on the basis of the total area of blood-flow in a cross-section of the follicle wall; to our knowledge, there are no reports of whether these parameters can be reliably used to predict PAF formation in a purely clinical setting. Nevertheless, if repeatable and readily quantifiable follicle wall parameters for PAF formation can be validated, colour-flow Doppler US would become a useful tool for deciding whether or not, during a given oestrus, to breed mares that have suffered previous

PAFs. On the other hand, changes in follicle wall blood-flow may be less clinically useful for predicting the time of impending ovulation and thereby allowing the development of a simple and reliable system for determining when or if a single fixed-time insemination with frozen-thawed semen can be performed; although the follicle wall shows a decrease in blood-flow parameters as ovulation approaches, this occurs only in the last 4 hours prior to the event (Gastal *et al.* 2006) and is, therefore, of little practical use for predicting ovulation in a labour-efficient fashion.

Good vascular perfusion of the follicle wall does, however, appear to be related to oocyte development since well perfused pre-ovulatory follicles have been reported to have an increased likelihood of yielding oocytes capable of developing into a healthy embryo or pregnancy after *in vitro* fertilization in both women (Bhal *et al.* 1999) and cattle (Siddiqui *et al.* 2009). As yet, there are however no reports of a relationship between follicle wall vascularity and oocyte or embryo quality in horses. Moreover, while oocyte recovery for intracytoplasmic sperm injection or oocyte transfer is performed in clinical practice, it is limited to a few specialised clinics. In addition, it may be difficult to establish absolute follicle blood-flow values at which the operator could be happy to conclude that the quality of an oocyte / likelihood of pregnancy too low to justify proceeding with the procedure.

#### Embryonic or fetal blood flow

Currently, examination of early conceptus development focuses on measurement of vesicle diameter, followed by development of the embryo proper and subsequent chronologically normal development of the embryo / fetus and the associated membranes. Colour-flow Doppler US allows much earlier (from approximately day 21) and more sensitive detection of an embryonic heart-beat, and more accurate detection of compromised embryonic blood-flow indicative of threatened embryonic death. This can be of use when monitoring embryonic development, particularly when there is reason to fear that all is not well, and can make it easier to make the decision to terminate an apparently 'anembryonic vesicle' or otherwise failing pregnancy. Colour-flow Doppler US can also be a useful aid to the decision-making process in the case of unilateral twin pregnancies presented after the end of the conceptus mobile phase. The health of the respective developing embryos can be much more sensitively monitored using colour-flow Doppler US and, if there is evidence of a progressive reduction in heart-rate or distribution of blood-flow in one embryo, the decision to wait and allow spontaneous embryo reduction can be made with increased confidence. Conversely, if blood-flow in both embryos remains equally good up to around day 30, it is easier to justify the decision for more drastic intervention.

In women, endometrial vascularisation prior to embryo transfer has been reported to be of predictive value for the success of implantation. While local changes in endometrial vascularisation are also known to occur in the endometrium of the early pregnant mare, for example in association with changes in conceptus vesicle location during the mobile phase (Silva *et al.* 2005), it is not yet clear whether or how reduced blood-flow relates to the likelihood of either establishing pregnancy after ET or of early pregnancy loss. It is, nevertheless, possible that examination of endometrial blood-flow could be of future use for either selecting a suitable recipient for embryo transfer, or for providing a prognosis for the likelihood of establishing or maintaining pregnancy in an aged mare with endometriosis or other uterine abnormalities.

In late pregnancy, Doppler US may also allow more accurate assessment of fetal viability or normal development, or of the seriousness of conditions such as placental thickening indicative of placentitis. A simple situation in which the technology is already of clinical use is when it is difficult to

locate the fetal heart to definitively demonstrate fetal viability and evaluate 'fetal well being' (e.g. too much ventral oedema, poor penetrative capacity of the available probe). Using colour-flow Doppler US, blood-flow within thoracic vessels (transabdominally) or in the umbilical, carotid or facial arteries (transrectally) can be used to both demonstrate that the fetus is alive and to estimate and monitor heart rate. Studies have also been performed to examine the utility of uterine arterial, umbilical or placental blood-flow for monitoring the normality of fetal development, but they have yet to yield simple, repeatable diagnostic parameters that can be applied to the monitoring of a single clinical case.

## Conclusions

Clearly, colour flow Doppler US has tremendous potential for improving the diagnostic and predictive capabilities of the equine reproductive clinician in specific situations, notably corpus luteum function and embryonic or fetal viability. For these reasons, we already consider colour-flow Doppler US to be a useful addition to the equine reproductive clinician's diagnostic armoury. Moreover, continued research into changes in follicle wall and endometrial blood-flow may well yield further improvements in our ability to select follicles likely to ovulate and/or yield a viable oocyte, and of mares with a uterus suitable for receiving and maintaining an embryo.

## References

1. Acosta TJ, Beg MA, Ginther OJ (2004): Aberrant blood flow area and plasma gonadotropin concentration during the development of dominant transitional anovulatory follicles in mares. *Biol. Reprod.* 71: 637-642.
2. Bahl PS, Plugh N, Chui D, Gregory L, Walker SM, Shaw RW (1999): The use of transvaginal power Doppler ultrasonography to evaluate the relationship between perifollicular vascularity and outcome in in-vitro fertilization treatment cycles. *Hum Reprod.* 14: 939-945.
3. Bollwein H, Maierl J, Mayer R, Stolla R (1998): Transrectal color Doppler sonography of the A. uterina in cyclic mares. *Theriogenology* 49: 1483-1488.
4. Gastal EL, Gastal MO, Ginther OJ (2006): Relationship of changes in B-mode echotexture and colour-Doppler signals in the wall of the preovulatory follicle to changes in systemic oestradiol concentrations and the effects of human gonadotropin in mares. *Reproduction* 131: 699-709.
5. Ginther OJ, Gastal EL, Gastal MO, Utt MD, Beg MA (2006): Luteal blood flow and progesterone production in mares. *Anim. Reprod. Sci.* 99 (1-2) 213-220.
6. Hendriks WK, Colenbrander B, Stout TAE (2006): Effect of administering PGF2 $\alpha$  or hCG on day 7 after ovulation on ovarian, uterine and luteal blood flow in the mare. *Animal Reprod Sci.* 94:223-225.
7. Silva LA, Gastal EL, Beg MA, Ginther OJ (2005): Changes in vascular perfusion of the endometrium in association with changes in location of the embryonic vesicles in mares. *Biol Reprod.* 72, 755-761.
8. Siddiqui MA, Gastal EL, Gastal MO, Almamun M, Beg MA, Ginther OJ. (2009): Relationship of vascular perfusion of the wall of the preovulatory follicle to in vitro fertilisation and embryo development in heifers. *Reproduction* 137 689-697.
9. Stout TAE, Tremoleda JL, Daels P, Knaap J, Bevers MM and Colenbrander B (2002): Luteal activity in pregnant and non-pregnant mares after non-surgical embryo transfer. *Havemeyer Foundation Monograph series* 5: 28-30.

## Uterine secretory proteins in mares suffering from endometritis

**Christin Ellenberger<sup>\*1</sup>, W.R. (Twink) Allen<sup>2</sup>, Fuller W. Bazer<sup>3</sup>, Jörg Klug<sup>4</sup>, Christine Hoffmann<sup>1</sup>, Harald Sieme<sup>5</sup>, Heinz-A. Schoon<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Institut für Veterinär-Pathologie, Universität Leipzig; <sup>2</sup>The Paul Mellon Laboratory of Equine Reproduction, Newmarket (UK); <sup>3</sup>Department of Animal Science, Texas A&M University (USA);

<sup>4</sup>Institut für Anatomie und Zellbiologie, Justus-Liebig-Universität Gießen; <sup>5</sup>Reproduktionsmedizinische Einheit der Kliniken - Klinik für Pferde, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

### Introduction

During oestrous cycle of the mare physiologically some inflammatory cells occur, PMNs during oestrus, and mononuclear cells during interoestrus (Brunckhorst *et al.* 1991; Oddsdóttir *et al.* 2008). Inflammatory infiltration exceeding the physiological cyclical endometrial clearance is called endometritis, independent of its aetiology (Schoon *et al.* 1997). The dominating cell type, localisation, distribution and degree are part of the histopathological diagnosis (Schoon *et al.* 1992).

Exudative endometritis may be diagnosed easily by clinical symptoms and cytology. This is the reason for the surprising fact that only 4 % of biopsies show such lesions (Schoon *et al.* 1997). In general, pathogenic bacteria (e.g. *Streptococci*, *E. coli*) are isolated in these cases (Schoon *et al.* 1997; Wittenbrink *et al.* 2008).

However, non purulent endometritis, detectable only by histopathology, occurs much more often and is usually correlated with sterile bacteriological swabs. After an adequate and consequent treatment, a non purulent endometritis may be reversible as well (Schoon *et al.* 1997).

The so called eosinophilic endometritis is presumed to be an own entity. Hormonal influences or hypersensitivity reactions may play a causative role. No treatment exists and the prognosis is uncertain (Schoon *et al.* 1997; Blüthgen 2002).

Breeding-induced endometritis is a physiological transient reaction to semen, and it appears to be a normal process by which excess sperm and bacterial contamination is eliminated from the mare's reproductive tract (Troedsson *et al.* 1998; Troedsson 1999; Katila 2008). Physical and mechanical uterine defence is a key factor to prevent persistent inflammation and endometrial damage. In mares with a functional defence system, the majority of inflammatory products are cleared from the uterus within 24 to 36-48 hours (h) after contamination (resistant mares) (Katila 1995). In mares with delayed uterine clearance of inflammatory products, the initial physiological inflammation persists and becomes a pathological problem – the so called persistent breeding-induced endometritis (susceptible mares) (Troedsson & Liu 1991; LeBlanc *et al.* 1994; Katila 2008).

Physiologically, the uterine milieu is dynamic since the composition of fluid varies between stages of the oestrous cycle. The secretion and release of proteins and enzymes are regulated by steroids. The composition of intrauterine fluid accumulation during oestrus can vary from day to day due to changing uterine secretion patterns (Reilas *et al.* 1997). The proteins uterocalin and uteroferrin probably play important roles in supplying the conceptus with essential nutrients, and thereby they contribute to the maintenance of pregnancy (Ellenberger *et al.* 2008). The role of uteroglobin is still not completely understood, but it might have anti-inflammatory and anti-chemotactic activities

---

\* ellenber@rz.uni-leipzig



(Miele *et al.* 1994; Mukherjee *et al.* 1988; Mukherjee *et al.* 2008). Regarding the persistent breeding-induced endometritis Malschitzky *et al.* (2008) observed a difference in the uterine environment between resistant and susceptible mares, probably affecting the inflammatory response to spermatozoa. Although alterations of protein secretion patterns revealed in uterine flushings from mares suffering from endometritis have been described (Hein 2000), nothing is known about alterations at the cellular level. Hence, the aim of this study was to characterise deviations in patterns of uterine gland secretions detectable by immunohistochemistry.

## Material and methods

36 endometrial biopsies were obtained from 24 cycling mares suffering from various types of endometritis (acute exudative [n=6], chronic non purulent [n=6], eosinophilic [n=6], post-breeding [n=6] endometritis) and were analyzed for the expression of the proteins uterocalin, uteroferrin and uteroglobin. A Secretion score (Ssc) for the potential secretion of the three endometrial proteins examined in the present study was used to measure immunohistochemical reactions and immunoreactivity semiquantitatively as described by Ellenberger *et al.* (2008).

To investigate the effect of post-breeding endometritis on the uterine gland secretion patterns biopsies from six mares were obtained just before artificial insemination (AI) with fresh semen and 6-8 h as well as 48 h after AI.

Furthermore, the findings of the bacteriological swabs from all mares were available.

The immunohistochemical findings in mares with endometritis were compared to the stage of cycle-dependent patterns of protein expression of unaffected mares described in previous studies (Hoffmann *et al.* 2009) and statistical analyses (paired-samples T-test) were performed. The statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

## Results

### Mares with post-breeding endometritis

The mares (n=6) were without any bacteriological findings (n=2) or showed only non genitopathogenic bacteria (n=4, *Pantoea agglomerans*, *Bacillus subtilis*, coryneform and coliform bacteria). Before AI all six mares showed an endometrium without any inflammatory signs. 6-8 h after AI all six mares developed a superficial acute exudative endometritis (post-breeding endometritis) barely visible 48 h after AI, typical for resistant mares. Immunohistochemically, uterocalin secretion shows comparable values before and 48 h after AI. During post-breeding endometritis (6-8 h after AI) its Ssc is significant lower than before ( $p=0.045$ ) or 48 h after AI ( $p=0.021$ ). 48 h after AI the Ssc of uteroferrin is significant higher than before ( $p=0.007$ ) and 6-8h after AI ( $p=0.001$ ). There aren't any significant differences in uteroglobin secretion patterns between the points of time investigated (before, 6-8 h and 48 h after AI).

### Mares with acute exudative endometritis

All six mares with an acute exudative endometritis having pathogenic bacteria (*E. coli*, Streptococci) isolated showed cycle asynchronous protein secretion of the proteins investigated.

### Mares with chronic non purulent endometritis

All six mares with chronic non purulent endometritis revealed sterile bacteriological swabs. Four of the six mares showed a cycle asynchronous expression pattern of the proteins. Additionally, in the foci of inflammation a patchy protein secretion is visible.

### Mares with eosinophilic endometritis

All six mares with an eosinophilic endometritis were without any genitopathogenic bacteria. They showed immunohistochemically a cycle asynchronous protein secretion.

Summing up, no protein expression pattern, typical for one endometritis type exists.

## **Summary**

Whereas a post-breeding endometritis is causing only mild and transient alterations in glandular protein secretion patterns, all other types of endometritis are leading to more distinct deviations indicating that a disturbed uterine microenvironment might be one factor for reduced fertility in mares with endometritis. Even though deviations in secretion patterns are detectable in uterine flushings (Hein 2000), a definite endometrial diagnosis cannot be drawn by these findings, as other endometrial lesions than endometritis (e.g. endometrosis, maldifferentiation) may also be the cause of deviations in protein secretions (Ellenberger *et al.* 2008; Hoffmann *et al.* 2009). Therefore, by endometrial biopsy and immunohistochemistry a morpho-functional evaluation of the endometrial secretion in mares suffering from fertility reducing endometrial alterations as well as a characterisation of the reason is definitely possible. These facts allow prognostic assessments of the reproductive performance.

## **References**

1. Blüthgen U (2002): Untersuchungen zu Vorkommen, Nachweis und Bedeutung von eosinophilen Granulozyten im Endometrium der Stute unter besonderer Berücksichtigung des Vorkommens von Sproßpilzen. Diss., Universität Leipzig.
2. Brunckhorst D, Schoon H-A, Bader H, Sieme H (1991): Morphologische, enzyme- und immunhistologische Charakteristika des endometrialen Zyklus bei der Stute. *Fertilität*. 7:44-51.
3. Ellenberger C, Hein K, Allen WR, Wilsher S, Hoffmann C, Herrler A, Beier HM, Bartmann CP, Klug E, Hoppen H-O, Klug J, Bazer FW, Schoon H-A (2008): Analysis of the mare's uterine secretion products – a new diagnostic tool in equine reproductive medicine? *Pferdeheilkunde*. 24:114-115.
4. Ellenberger C, Wilsher S, Allen WR, Hoffmann C, Kölling M, Bazer FW, Klug J, Schoon D, Schoon H-A (2008): Immunolocalisation of the uterine secretory proteins uterocalin, uteroferrin and uteroglobin in the mare's uterus and placenta throughout pregnancy. *Theriogenology*. 70:746-757.
5. Hein C (2000): Morpho-funktionelle Untersuchungen an der Cervix uteri und am Endometrium der Stute im Verlauf des Zyklus. Diss., Tierärztliche Hochschule Hannover.
6. Hoffmann C, Bazer FW, Klug J, Aupperle H, Ellenberger C, Özgen S, Schoon D, Schoon H-A (2009): Immunohistochemical and histochemical identification of proteins and carbohydrates in the equine endometrium: Reaction patterns in the cycling mare. *Pferdeheilkunde* 25:212-219.
7. Hoffmann C, Bazer FW, Klug J, Aupperle H, Ellenberger C, Schoon H-A (2009): Immunohistochemical and histochemical identification of proteins and carbohydrates in the equine endometrium Expression patterns for mares suffering from endometrosis. *Theriogenology*. 71:264-274.

8. Katila T (1995): Onset and duration of uterine inflammatory response of mares after insemination with fresh semen. *Biol Reprod Monograph series 1: Equine Reproduction VI*:515-517.
9. Katila T (2008): What do we know about susceptibility of mares to endometritis? *Pferdeheilkunde*. 24:61-65.
10. LeBlanc MM, Neuwirth L, Mauragis D, Klapstein E, Tran T (1994): Oxytocin enhances clearance of radiocolloid from the uterine lumen of reproductively normal mares and mares susceptible to endometritis. *Equine Vet J*. 26:279-282.
11. Malschitzky E, Fiala SME, Esmeraldino AMT, Neves AP, Garbade P, Jobim MIM, Gregory RM, Mattos RC (2008): Persistent mating-induced endometritis susceptibility: the role of uterine secretion. *Pferdeheilkunde* 24:74-78.
12. Miele L, Cordella-Miele E, Mantile G, Peri A, Mukherjee AB (1994): Uteroglobin and uteroglobin-like proteins: The uteroglobin family of proteins. *J Endocrinol Invest*. 17:679-92.
13. Mukherjee AB, Cordella-Miele E, Kikukawa T, Miele L (1988): Modulation of cellular response to antigens by uteroglobin and transglutaminase. *Adv Exp Med Biol*. 231:135-152.
14. Mukherjee AB, Zhang Z, Chilton BS (2008): Uteroglobin: a steroid-inducible immunomodulatory protein that founded the Secretoglobin superfamily. *Endocr Rev* 2007; 28:707-25. Epub 2007 Oct 4; Erratum in: *Endocr Rev*. 29:131
15. Oddsdóttir C, Smith S, Watson ED (2008): Leukocyte distribution in the equine endometrium as a response to acute induced endometritis. *Pferdeheilkunde* 24:66-70.
16. Reilas T, Katila T, Mäkelä O, Huhtinen M, Koskinen E (1997): Intrauterine fluid accumulation in oestrous mares. *Acta vet Scand*. 38:69-78.
17. Schoon H-A, Schoon D, Klug E (1992): Uterusbiopsien als Hilfsmittel für Diagnose und Prognose von Fertilitätsstörungen der Stute. *Pferdeheilkunde*. 13:453-464
18. Schoon H-A, Schoon D, Klug E (1997): Die Endometriumbiopsie bei der Stute im klinisch-gynäkologischen Kontext. *Pferdeheilkunde*. 13:453-464.
19. Troedsson MHT (1999): Uterine clearance and resistance to persistent endometritis in the mare. *Theriogenology*. 52:461-471.
20. Troedsson MHT, Liu IKM (1991): Uterine clearance of non-antigenic markers (Cr51) in response to a bacterial challenge in mares potentially susceptible and resistant to chronic uterine infection. *J Reprod Fert Suppl*. 44:283-288.
21. Troedsson MHT, Desvovages A, Macpherson ML, Pozor MP (2008): Persistent breeding-induced endometritis. *Pferdeheilkunde*. 24:56-60.
22. Troedsson MHT, Liu IKM, Crabo BG (1998): Sperm transport and survival in the mare: A review. *Theriogenology*. 50:807-818
23. Wittenbrink MM, Hoelzle K, Hoelzle LE (2008): What's new in bacteriology of the mares' genital tract. *Pferdeheilkunde*. 24:53-55.

## Modulation of persistent mating induced endometritis in susceptible mares, by corticosteroid administration at breeding time

**Stefania Bucca<sup>\*1</sup>, Andrea Carli<sup>1</sup>, Tom Buckley<sup>2</sup>, Giovanni Dolci<sup>3</sup>, Ursula Fogarty<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Somerton Equine Hospital, Friarstown Kildare Co Kildare (Ireland); <sup>2</sup>Irish Equine Centre, Johnstown Naas, Co Kildare (Ireland); <sup>3</sup>Via Sandro Pertini, Curno, BG (Italy)

### Abstract

Mating induced endometritis (MIE) is a short-lived, physiological inflammatory process, resulting from deposition of sperm in the uterine lumen (Kotilainen 1994). Susceptible mares appear to be unable to turn off this inflammatory process in a timely fashion. The condition is often refractory to conventional treatment and will negatively impact on fertility. The authors proposed to address the otherwise uncontrollable cascade of inflammatory events, by treating susceptible mares once with dexamethasone at breeding time. The study was articulated into three different experiments to investigate safety of treatment and the effects of treatment on reproductively sound and susceptible mares. The authors concluded that administration of a single dose of dexamethasone to mares at breeding time is safe and effective at modulating the inflammatory response to breeding in susceptible mares.

### Introduction

Mares susceptible to persistent mating induced endometritis (PMIE) are unable to overcome the inflammatory response to sperm and other uterine aggressor in a timely fashion, with subsequent alteration of the uterine microenvironment, often incompatible with embryonic survival. Susceptible mares may present a whole array of predisposing factors, but the principle mechanism to support persistence of sperm induced endometritis is related to impaired mechanical clearance of the uterus (Troedsson 2006). A variety of treatment protocols are used worldwide, to prevent and control PMIE in susceptible mares, but no single treatment has been widely accepted as efficacious. Corticosteroids (Dell'Aqua *et al.* 2006) and immunomodulators (Fumuso 2003; Rogan 2007; Rohrbach 2007) have been suggested for use in mares to moderate the inflammatory response to semen. Administration of a single dose of dexamethasone (50 mg administered IV) at breeding time was proposed by the authors of this study as an effective means of preventing the inflammatory cascade that leads to PMIE in susceptible mares. The study was divided into three separate experiments: experiment 1, to assess safety of treatment; experiment 2: to assess decline of inflammatory parameters in response to administration of dexamethasone at breeding time in reproductively normal mares; experiment 3: to evaluate the impact of treatment on pregnancy rates in susceptible mares.

### Experiment 1

Dexamethasone was administered at breeding time to 21 Warmblood mares inseminated with frozen semen. Once pregnancy was diagnosed, medical and reproductive events were recorded throughout

---

<sup>\*</sup>stefbucca@hotmail.com

gestation, until parturition occurred. No adverse effects were observed in the mares enrolled in the safety study, during the time of monitoring.

## Experiment 2

The impact of dexamethasone on MIE was evaluated in reproductively sound mares, by assessing four different parameters in treated versus non treated cycles. Parameters evaluated included: post mating efflux turbidity and cytopathology collected by small volume lavage; endometrial edema and fluid accumulation detected by ultrasound. Treated mares demonstrated a statistically significant decrease in post-breeding efflux turbidity, endometrial edema and fluid accumulation. No difference was observed in post-breeding increase of PMN numbers between treated and control cycles ( $p > 0.05$ ).

## Experiment 3

Dexamethasone was administered at breeding time, to mares identified as susceptible to PMIE, under field conditions. In experiment 3, the reproductive records of 347 mares, were collected for a total of 513 cycles. In order to identify mares carrying a high risk of susceptibility to PMIE, a risk factor score was developed, based on those abnormal traits, more prevalent in the population examined. No statistically significant difference was observed in pregnancy/cycle between treated and control groups, when 0 to 2 RFs were detected ( $p > 0.05$ ). In the control group, pregnancy/cycle was significantly reduced in the presence of  $\geq 3$  RFs ( $p < 0.05$ ). A single dose of dexamethasone administered at covering time, significantly increased pregnancy/cycle when  $\geq 3$  RFs were present ( $p < 0.05$ ).

## Statistical analysis

Data were collected as means ( $\pm$ S.E.M.). Continuous variables were compared using Student's t-tests, with  $p < 0.05$  considered significant. Categorical variables were compared using contingency tables and Chisquare tests.

## Discussion

MIE aims at clearing uterine content after breeding, but susceptible mares are unable to effectively clear their uteri of luminal contaminants and inflammatory products (Troedsson 2006). Persistence of MIE may affect fertility by inducing premature luteolysis, or precluding embryo development, through a direct toxic effect on the early conceptus. When identified, mares susceptible to PMIE should be managed with prompt correction of anatomical defects of the caudal reproductive tract, limited uterine exposure to semen and bacteria and support of uterine clearance from contaminants and products of inflammation. Pre-existing uterine infections should be resolved before the mare is bred. Susceptible mares, where reduced fertility may be attributed to failing uterine clearance mechanisms, represent approximately 10 – 15 % of broodmares (Pykock 1996; Zent 1998). Delay in intervention and lack of specific treatments often result in lowered pregnancy rates in mares displaying signs of PMIE. The condition has a substantial economic impact on the equine breeding industry. In recent years, two paradoxical approaches have been reported to have some success in the management of PMIE: enhancement of immune function and depression/suppression of the immune response. Immunomodulators induce a non-specific cell-mediated response predominantly by activation of macrophages and release of cytokines that elicit a general increase in immune system activity, aiming at restoring homeostatic local inflammatory mechanisms. Depression/suppression of the

immune response in mares susceptible to PMIE utilizes corticosteroid treatment. Dell'Aqua *et al.* (2006) demonstrated increased pregnancy rates in sub-fertile mares, with oral administration of prednisolone (0.1 mg/kg) given every 12 hrs for four days, starting 48 hrs prior to breeding. Notable effects included: decreased PMN numbers in uterine fluids, decreased uterine fluid and increased fluid clarity. In the present study, the authors evaluated the effects of corticosteroid treatment, using a single, 50 mg dose of dexamethasone IV, administered at breeding time. Dexamethasone was chosen for its potency, ease of administration at a single dose and efficacy. The potential side effects of this treatment were carefully evaluated (Experiment 1). Notable effects included decreased uterine fluid accumulation, increased fluid clarity (Experiment 2) and increased pregnancy rates in mares identified as susceptible to MIE (Experiment 3). PMN numbers in uterine efflux did not appear to be affected by treatment administration. The proposed mechanism of action would suggest a possible decrease in plasma concentration of the immunomodulatory steroidal hormones cortisol and estrogen. Corticosteroid treatment appeared particularly beneficial in mares presenting with excessive uterine edema at breeding time. The condition tends to be associated with insufficient lymphatic drainage and complicated by an underlying inflammatory process. A recent report by Samper (2007), correlating endometrial edema score and pregnancy rates, indicates a significant decline in pregnancy rates, when elevated endometrial edema scores are detected at breeding time. Furthermore, it can be speculated that corticosteroid treatment may cause a decline in nitric oxide synthase levels (Alghamdi *et al.* 2005) and reduce the generation of reactive oxygen species (ROS) by uterine PMNs (König *et al.* 2006). Although the two latter hypotheses were not validated during the course of the present study, they would explain some of the effects of treatment, clinically observed.

Vandaele *et al.* (2008 personal communication), proposed post-breeding corticosteroid administration as efficacious in addressing PMIE. Dexamethasone was administered to mares at a dosage of 10 – 20 mg/IV, 6 - 12 hours after insemination. Results indicated no differences in pregnancy rates between treated and control cycles. The authors concluded that time of administration and dosage may affect response to corticosteroid treatment in susceptible mares.

## References

1. Alghamdi AS, Foster GN, Troedsson MHT (2005): Nitric oxide levels and nitric oxide synthase expression in uterine samples from mares susceptible and resistant to persistent breeding-induced endometritis. *Am J Reprod Immunol.*;53(5):230-237.
2. Dell'Aqua Jr JA, Papa FO, Lopes MD, Alvarenga MA, Macedo LP, Melo CM (2006): Modulation of acute uterine inflammatory response after artificial insemination with equine frozen semen. *Animal Reprod Sci.*; 94:270-273.
3. Fumuso E, Giguere S, Wade J, *et al.* (2003): Endometrial IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$ , mRNA expression in mares resistant or susceptible to post-breeding endometritis. Effects of estrus cycle, artificial insemination and immunomodulation. *Vet Immunol Immunopathol.*;96:31-41.
4. König T, Schuberth HJ, Leibold W, Zerpe H (2006): Dexamethasone depresses the expression of L-selectin but not the in vivo migration of bovine neutrophils into the uterus. *Theriogenology.* 2006;65:1227-1241.
5. Kotilainen T, Hutinen M, Katila T (1994): Sperm induced leukocytosis in the equine uterus. *Theriogenology.*; 41:629-636.
6. Pycock JF, Newcombe JR (1996): Relationship between intraluminal uterine fluid, endometritis, and pregnancy rate in the mare. *Equine Pract.*;18:19-22.

7. Rogan D, Fumuso E, Rodriguez E, Wade J, Sanchez Bruni S : Use of myobacterial cell wall extract (MCWE) in susceptible mares to clear experimentally induced endometritis with *Streptococcus zooepidemicus*. J equine vet Sci. 27:112-117.
8. Rohrbach BW, Sheerin PC, Cantrell CK, Matthews PM, Steiner JV, Dodds LE (2007): Effect of adjunctive treatment with intravenously administered *Propionibacterium acnes* on reproductive performance in mares with persistent endometritis. J Am Vet Med Assoc.;231:107-113.
9. Samper JC (2007): How to interpret endometrial edema in brood mares. Proc Am Ass Equine Pract. 2007.
10. Troedsson MTH (2006): Breeding-induced endometritis in mares. Vet Clin Equine.; 22:705-712.
11. Zent WW, Troedsson MHT (1998): Post breeding uterine fluid accumulation in a normal population of thoroughbred mares: a field study. Proc Am Assoc Equine Pract.;44:64-65.

## Persistent post-breeding endometritis: effect of corticosteroid treatment on the number of protein bands from uterine endometrial fluid of susceptible mares

Caroline A. Wolf<sup>1,2</sup>, Eduardo Malschitzky<sup>3</sup>, Gabriel M. Davolli<sup>1</sup>, Maria I. M. Jobim<sup>2</sup>, Ricardo M. Gregory<sup>1</sup>, Rodrigo C. Mattos<sup>\*1</sup>

<sup>1</sup>Reprolab, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Brazil);

<sup>2</sup>Laboratório de Tecnologia de Sêmen e Proteínas relacionadas a Reprodução Animal, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Brazil); <sup>3</sup>Universidade Luterana do Brasil (Brazil)

### Introduction

Endometritis is an important cause of reproductive failure in mares (Hughes & Loy 1975). It is the third most common medical condition of adult female horses. Persistent post-breeding endometritis (PPBE) is, of all, the most commonly encountered pathology in reproductive clinics. It has been recently described that corticosteroid treatment before breeding increases the pregnancy rate of susceptible mares (Dell'Aqua Jr. 2006). The aim of this study is to compare the number of endometrial fluid protein bands (protein profile) of mares susceptible to PPBE, which received different treatment protocols with *Streptococcus zooepidemicus* and/or anti-inflammatory drugs as described below.

### Materials and Methods

This study was conducted from January 2008 to March 2009. Animals were kept on pasture and supplementary received oats and hay. Mares were examined for reproductive soundness and only clinically healthy mares were used. Mares were examined daily by rectal palpation and ultrasound in order to evaluate follicular growth, uterine edema and intrauterine fluid accumulation (IUF). During estrus, pure endometrial fluid of 16 cyclic adult mares (aged 4 - 30 years) was recovered using vaginal tampons (OB, Johnson & Johnson) for specimen collection according to Reilas (2001), modified by Malschitzky *et al.* (2008). All 16 mares underwent four protocols. Group 1 (G1) was the control, G2 received corticosteroid treatment with 20 mg isoflupredone acetate every 12 h for 3 days, G3 was experimentally infected with *S. zooepidemicus* and G4 was treated with corticosteroids (according to G2) after infection with *S. zooepidemicus*. Samples were processed and submitted to two-dimensional electrophoresis technique according to O'Farrel (1977), modified by Rodnigh *et al.* (1988). Due to insufficient protein content, electrophoresis could not be performed in some samples. Therefore, the presented data do not include all samples of the 16 mares. Electrophoresis gels were scanned (HP Scanjet 6100C) and analyzed by Optiquant Acquisitions and Analysis software (version 02.00, Packard Instrument) to determine the number of endometrial protein bands.

---

\* rcmmattos@ufrgs.br



## Results and Discussion

Endometrial electrophoresis gels showed a mean of 25 protein bands in G1, 29 in G2, 19 in G3 and 33 in G4 respectively. Protein spots ranged from 15 to 105 kDa molecular weight and pH 4.3 to 10.0 isoelectric point. A slight increase in the number of protein bands was observed in the two corticosteroid treated groups, G2 and G4, when compared to non-treated groups, G1 and G3. This increase could be explained by the presence of anti-inflammatory proteins (e.g. anti-inflammatory cytokines), caused by the well-known potent anti-inflammatory action of corticosteroids. In addition to that, there might be proteins up regulated by corticosteroids independent of the inflammatory process. Nevertheless, in an attempt to rebalance their impaired immunological system, anti-inflammatory cytokines were expected to increase in order to control pro-inflammatory cytokine expression in the uterine environment of mares susceptible to PPBE.

## Conclusions

Treatment with the steroidal anti-inflammatory drug isoflupredone can alter the endometrial fluid protein profile of mares susceptible to PPBE during estrus due to an increase in the number of protein bands. Nevertheless, further studies must be performed in order to identify inflammatory proteins and to elucidate their possible role associated with corticosteroid treatment.

## Acknowledgements

The authors would like to thank CNPq for the funding of this study and to all collaborators that made it possible.

## References

1. Dell'Aqua Jr. JA, Papa FO, Lopes MD, Alvarenga MA, Macedo LP, Melo CM (2006): Modulation of acute uterine inflammatory response after artificial insemination with equine frozen semen. *Anim Reprod Sci.* 94:270-273.
2. Hughes JP, Loy RG (1975): The relation of infection to infertility in the mare and stallion. *Equine Vet J.* 7:155-159.
3. O'Farrel PZ, Goodman HM, O'Farrel PH (1977): High resolution of two-dimensional electrophoresis of basic as well as acidic proteins. *Cell.* 12:1133-1142.
4. Malschitzky E, Fiala SME, Esmeraldino AMT, Neves AP, Garbade P, Jobim MIM, Gregory RM, Mattos RC (2008). Persistent mating-induced endometritis susceptibility: the role of uterine secretion. *Pferdeheilkunde.* 24:74-78.
5. Reilas T (2001): Uterine luminal environment of the mare. Academic Dissertation (Faculty of Veterinary Medicine, University of Helsinki), 391.
6. Rodnight R, Zamani R, Tweedale A (1988): An investigation of experimental conditions for studying phosphorylation in micro-slices of rat brain by two-dimensional electrophoresis. *J Neurosci Meth.* 24:27-38.

## New treatment strategies for chronic endometritis

**Michelle M LeBlanc<sup>\*1</sup>, Robert C Causey<sup>2</sup>, Alecia Gores-Lindholm<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Rood and Riddle Equine Hospital, Lexington (KY, USA); <sup>2</sup>Department of Animal and Veterinary Sciences, University of Maine, Orono (ME, USA)

Traditional therapy for chronic endometritis includes removal of the offending organism through uterine lavage, judicious use of ecbolics and antimicrobial therapy for three to five days during estrus. Treatment failure is common and may be associated with the presence of uterine exudate, mucus or bacterial biofilm, all of which can interfere with uterine defenses and/or antibiotic penetration. Exudate can render aminoglycosides chemically inert while biofilms produced by gram negative bacteria or fungi can confer antibiotic resistance. Because traditional treatments have failed, the mucolytic, n-acetylcysteine and buffered chelators, tris-EDTA (ethylene-diamine tetra-acetic acid (3.5 M)-tromethamine 50mM) and Tricide® (8mM disodium EDTA dehydrate and 20 mM 2-amino-2-hydroxymethyl-1,2-propanediol; Medical Molecular Therapeutics, LLC, Athens, GA, USA) have been investigated. These compounds have shown potential as effective therapies for endometritis. They offer alternatives to repeated use of anti-microbial agents, which is often the major instigating factor for antibiotic resistance. Clinical studies on large groups of barren mares are lacking though and need to be performed before true efficacy can be determined.

### **N-acetylcysteine (NAC)**

Mucus plays an important role in protecting and cleansing of mucosal surfaces such as the respiratory and gastrointestinal tract. It may have a similar role in the reproductive tract as the equine endometrium contains cilia and is covered by a mucus blanket (Ferreira-Dias *et al.* 1994). Endometrial epithelium of mares with delayed uterine clearance and those with chronic endometritis have an increased uptake of periodic acid-Schiff stain (PAS stains cross linked carbohydrate bonds contained in mucus or biofilm) and produce more mucus as compared to reproductively healthy mares (Freeman *et al.* 1994; Causey *et al.* 2000; Causey *et al.* 2008). Excessive mucus production by the equine endometrium, detectable in uterine lavage fluid or uterine biopsy specimens is now linked to failure to become pregnant.

N-acetylcysteine (NAC) is a mucolytic agent that disrupts disulphide bonds between mucin polymers, thereby reducing the viscosity of mucus. In addition, NAC possesses antioxidant and possibly some antimicrobial properties (Estany *et al.* 2007; Kasielski & Nowak 2001). NAC has been used to treat respiratory diseases such as pneumonia, the pulmonary component of cystic fibrosis in humans, and meconium impactions in both humans and equine neonates. Multiple studies support its beneficial anti-oxidative properties especially in chronic inflammatory diseases (Estany *et al.* 2007; Kasielski & Nowak 2001). We have recently evaluated its effect on the endometrium and epithelium (Gores-Lindholm *et al.* 2009). Endometrial biopsies were obtained from fertile and barren mares before and after infusion of a 3.3 % solution of N-acetylcysteine and compared to biopsies obtained from mares infused with saline. Endometrial biopsies were given a Kenney grade and changes in

---

\* mleblanc@roodandriddle.com

epithelial architecture and mucus blanket were measured by image analysis. Data indicated that NAC was not harmful to the endometrium and that it may counteract the irritating effect of saline, as reflected through increased cell height in control mares. As further evidence that NAC does no harm and may be beneficial, a clinical trial with 51 subfertile mares was conducted in 2009. Mares ranged in age from 4 to 24 years. Forty seven Thoroughbred mares, 3 Standardbred and 1 Quarter Horse mare were either bred naturally (TB mares) or by artificial insemination. Mares were divided into 3 groups. Barren mares (n = 28) were barren for 1 or more years, foaling mares (n = 13) had bacteria isolated from their uterus after mating and were treated for infection before NAC treatment while maiden TB mares (n = 9) were bred naturally 2 or more times before NAC treatment. Mares received an intra-uterine infusion of 30 ml of a 20 % solution of NAC diluted in 150 ml of saline 24 to 48 h before breeding. Oxytocin (20 IU, IM) was given 6 to 12 h after infusion. The uterus of all mares was irrigated with 2 L of lactated ringers solution 4 to 8 h after breeding. Twenty four h post breeding mares with intra-uterine fluid (36/51 mares) received a 2 L uterine lavage with LRS and 1 g of ceftiofur. Pregnancy rate per cycle was 79 % (45/57). Forty one of 51 mares (80 %) were pregnant at 60 days of gestation while 4 of 45 mares experienced early embryonic death (9 %). Pregnancy rates were higher than expected. Prior to this study, the rationale for using NAC as a uterine infusion had been the removal of inspissated secretions, exudate and biofilm. However, since increased vaginal mucus viscosity inhibits sperm forward progression in cows (Rutllant *et al.* 2005), it is speculated that NAC may improve sperm-transport in mares with excessively viscous mucous secretions.

### Buffered Chelating Agents

Buffered chelators such as first generation tris-EDTA (Ashworth & Nelson 1990) and third generation Tricide® potentiate the actions of antimicrobials, dissolve exudate and break up biofilm (Weinstein *et al.* 2006). They have been shown to enhance the bactericidal effects of antimicrobials in dogs with refractory otitis, pyoderma, osteomyelitis, multiple fistulas, rhinitis, and cystitis. Uterine isolates of *Pseudomonas* collected from mares exposed to tris-EDTA solution exhibited decreased viability (Kirkland *et al.* 1983). Addition of tris-EDTA to gentamicin *in vitro* improved killing of *Pseudomonas aeruginosa* by 1000 fold more than treatment with only gentamicin (Wooley *et al.* 1984). Tricide® increases *in vitro* activity of antifungal drugs against common fungal pathogens isolated from eyes of horses with mycotic keratitis (Weinstein *et al.* 2006). It is speculated that the mechanism of action of buffered chelating agents is that EDTA chelates calcium and/or magnesium from the outer membrane of bacteria, thereby altering the integrity and permeability of the cell wall. Damage to the cell wall interferes with the effectiveness of the bacterial efflux pump and facilitates osmotic collapse, allowing antibiotics to enter the cell. Treatment with tris-EDTA was not harmful to the endometrium as infusion of 250 ml of 3.5 M EDTA, 0.05 M tris, pH 8, into the uterus induced an inflammatory response that was no greater than saline (Youngquist *et al.* 1984). Buffered chelating agents must come in direct contact with the bacterial cell wall to kill the organism so the volume needed for infusion varies with uterine size. The chelating agent binds to the bacteria within minutes resulting in cell death so uterine irrigation within 12 to 24 h to remove debris is indicated. We have treated 3 barren TB mares with chronic multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* endometritis and 1 Saddlebred mare with chronic *Aspergillus* endometritis using intra-uterine Tricide. Thoroughbred mares were barren in 2008 and had been bred at least twice in 2009. The Saddlebred mare was flushed unsuccessfully for embryos in 2007 and 2008 after 4 years of successful embryo recoveries.

The uterus of each TB mare was lavaged with 2 L LRS and then infused with 500 ml of Tricide on Days 1 – 3 during estrus. On days 4 to 6, they received an intra-uterine infusion of 2 gm of amikacin diluted in 500 ml of Tricide. All 3 mares were treated for 2 cycles, bred and became pregnant on the cycle after treatment, however, 1 experienced early embryonic death at 45 days of gestation. The Saddlebred mare received intra-uterine infusions of 500 ml of Tricide for 7 days following uterine lavage with a 1 L betadine solution (0.2 %) during estrus for 2 cycles in the autumn of 2008. Two embryos were successfully collected from her in 2009 after which she developed a yeast infection.

## References

1. Ferreira-Dias G, Nequin L, King SS (1994): Morphologic characteristics of equine endometrium classified as Kenney categories I, II, and III using light and scanning electron microscopy. *Am J Vet Res.* 55:1060-1065.
2. Causey RC, Ginn P, Katz B, Hall BJ, Anderson KJ, LeBlanc MM (2000): Mucus production by endometrium of reproductively healthy mares and mares with delayed uterine clearance. *J Reprod Fertil. Suppl* 56:333-339.
3. Causey RC, Miletello T, O'Donnell L, Lyle SK, Paccamonti DL, Anderson KJ, Eilts BE, Morse S, LeBlanc MM (2008): Pathologic effects of clinical uterine inflammation on the equine endometrial mucosa. *Proc Am Assoc Equine Pract.* 54: 276-277.
4. Freeman KP, Roszel JF, Slusher SH, Castro M (1990): Variation in glycogen and mucins in the equine uterus related to physiologic and pathologic conditions. *Theriogenology* 33:799-808.
5. Zuin R, Palamidese A, Negrin R, Catozzo L, Scarda A, Balbinot M (2005): High-dose N-acetylcysteine in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Drug Investig* 25:401-408.
6. Estany S, Palacio JR, Barnadas R, Sabes M, Iborra A, Martinez P (2007): Antioxidant activity of N-acetylcysteine, flavonoids and alpha-tocopherol on endometrial cells in culture. *J Reprod Immunol.* 75:1-10.
7. Kasielski M, Nowak D (2001): Long-term administration of N-acetylcysteine decreases hydrogen peroxide exhalation in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 95:448-456.
8. Gores-Lindholm A, Ahlschwede S, Causey R, Calderwood-Mays M, LeBlanc MM (2009): Effect of intra-uterine infusion of diluted N-acetylcysteine on equine endometrium. *Proc Am Assoc Equine Pract.* 55: (in press).
9. Rutlant J, Lopez-Bejar M, Lopez-Gatius F (2005): Ultrastructural and rheological properties of bovine vaginal fluid and its relation to sperm motility and fertilization: a review. *Reprod Domest Anim.* 40:79-86.
10. Ashworth CD, Nelson DR (1990): Antimicrobial potentiation of irrigation solutions containing tris-(hydroxymethyl) aminomethane-EDT. *J Am Med Assoc.* 197:1513-1514.
11. Weinstein WL, Moore PA, Sanchez S, Dietrich UM, Wooley RE, Ritchie BW (2006): In vitro efficacy of a buffered chelating solution as an antimicrobial potentiator for antifungal drugs against fungal pathogens obtained from horses with mycotic keratitis. *Am J Vet Res* 67:562-568.
12. Kirkland KD, Fales WH, Blanchard TL, Youngquist RS, Hurtgen JP (1983): The in vitro effects of edta-tris, edta-tris-lysozyme, and antimicrobial agents on equine genital isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Theriogenology* 20:287-295.
13. Youngquist RS, Blanchard TL, Lapin D, Klein W (1984): The effects of EDTA-tris infusion on the equine endometrium. *Theriogenology* 22:593-599.
14. Wooley RE, Jones MS, Shotts Jr EB (1984): Uptake of antibodies in gram-negative bacteria exposed to EDTA-tris. *Vet Microbiol.* 10:57-70.

## Sperm cells in the reproductive tract of the mare: Where can we find them?

**Sandra M. Fiala<sup>\*1</sup>, Luis A. Cruz<sup>1</sup>, Rosangela F. Rodrigues<sup>1</sup>, Maria Inês Jobim<sup>2</sup>, Ricardo M. Gregory<sup>2</sup>, Rodrigo C. Mattos<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Instituto de Biologia, Universidade de Pelotas (Brazil); <sup>2</sup>Faculdade de Veterinária, Universidade do Rio Grande do Sul (Brazil)

### Introduction

During mating or artificial insemination (AI) semen are deposited directly into the uterus. Uterine contractions after insemination carry sperm back and forth between uterine body and horn tips. Mann *et al.* (1956) found seminal components in the mare's oviduct within 1 h after copulation. Following AI spermatozoa were found in the oviducts of mares after 2 h with a maximal amount at 4 h followed by a reduction 6 h after AI (Bader 1982). The objective of this study was to verify the presence of spermatozoa in the oviduct and uterus by means of flushings, histology or scanning electron microscopy (SEM) preparations.

### Materials and Methods

117 mixed-breed mares in estrus were selected from a population of horses sent to slaughter in an abattoir. Semen was collected from a fertile stallion. Mares with a dominant follicle > 35 mm in diameter and no bacterial growth or neutrophils in uterine smears were inseminated with a total dose of  $500 \times 10^6$  cooled sperm ( $25 \times 10^6$  ml<sup>-1</sup> spermatozoa diluted in skim milk) stored 18-22 hours before use. Mares were slaughtered 0.5 h (n=16), 1 h (n=26), 2 h (n=40), 4 h (n=21), 10 h (n=7) and 24 h (n= 7) after AI with the reproductive tracts being recovered within 10 minutes. Oviducts with the uterotubal junctions (UTJ) were separated from the uterus, placed in a dish and flushed with phosphate-buffered saline (PBS) from the infundibulum toward the isthmus. The flush was stirred and a sample of each tubal flushing was placed in a Neubauer chamber. Each sperm counted in the chamber represented 5 sperms/mm<sup>3</sup>. The uterus was sectioned and a portion from the uterine body, each horn and each UTJ was obtained after macroscopic examination. The samples were fixed in Bouin's solution and processed for histological examination. The slides were stained with hematoxylin-eosin and analyzed under a light microscope (400x) searching for spermatozoa adjacent to the luminal epithelium, and within the uterine glands and UTJ. In six mares slaughtered two hours after insemination, the oviducts were completely separated from the uterus and perfused by an artery with glutaraldehyde 2.5 %, post fixed with OsO<sub>4</sub> and processed for SEM.

For statistical analyses data were normalized by transforming the number of sperm cells in flushes to log<sub>10</sub> (y + 10). Data were analyzed using ANOVA. The numbers of spermatozoa in the flushes of the oviducts were considered as dependent variables and the time before artificial insemination as independent variable. The Tukey's test was used to compare the means, further on Pearson linear correlation was performed. The number of mares with and without sperm cells in the oviducts was evaluated by Chi-Square analysis. Values were considered to be statistically significant at  $p < 0.05$ .

---

\* sandrafiala@yahoo.com.br

## Results and Discussion

Sperm cells were observed in flushes from oviducts in 76 % of the mares independent of the interval between insemination and slaughter. Spermatozoa were detected in oviductal flushes 0.5 h after insemination. Differences between groups were observed neither in the number of sperm cells flushed ( $p = 0.27$ ) nor in the number of mares with sperm cells in the oviducts ( $p = 0.26$ ) (Table 1).

**Table 1:** Percentage of mares presenting sperm cells in the oviducts and mean and standard deviation of sperm cells flushed from the oviducts and UTJ at different times after AI

Time after AI	Number of mares	% of mares with sperm	Mean ( $\pm$ SD) numbers [ $\log_{10}(y+10)$ ]
0.5 h	3	66.6	$3.05 \pm 1.82$
1 h	10	80	$3.69 \pm 1.46$
2 h	20	70	$2.19 \pm 1.64$
4 h	10	90	$1.12 \pm 0.06$
24 h	7	71.4	$1.08 \pm 0.06$

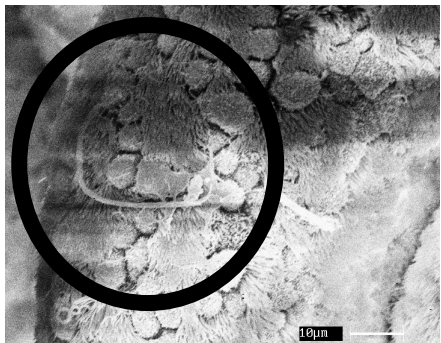
Sperm cells were observed by light microscopy in 62.6 % of the mares in the uterine epithelium and glands. A significant ( $p < 0.02$ ) negative correlation was observed between the time from AI and the number of mares presenting spermatozoa in the uterine lumen ( $r = -0.955$ ) and glands ( $r = -0.914$ ) (Table 2). The number of mares with sperm cells in the uterine epithelium and in the glands decreased 4 h after AI ( $p < 0.01$ ). This may be due to the elimination and the decreased supply of new sperm cells.

In twenty mares inseminated the utero-tubal junction was collected 1, 2 or 4 hours after insemination and analyzed for spermatozoa by light microscopy. Spermatozoa in the UTJ were observed in 14 (70 %) of the mares. As observed in the uterus, there was a decrease in the number of sperm cells in the UTJ in relation to the interval between AI and slaughter (Table 2).

**Table 2:** Number and percentage of mares presenting sperm cells in the uterine epithelium, uterine glands and UTJ by light microscopy

Time after AI	Uterine epithelium	Uterine glands	UTJ
1 h	8 (80 %)	7 (70 %)	5 (83.3 %)
2 h	10 (76.9 %)	8 (61.5 %)	7 (70 %)
4 h	4 (50 %)	5 (62.5 %)	2 (50 %)

Oviducts of six mares inseminated two hours before slaughter were processed for SEM and spermatozoa were observed in 33.3 % (Figure 1).



**Fig. 1:** Spermatozoa in the mare's oviduct processed for SEM

There was no difference between the number of sperm observed in the oviduct and uterine horns ipsilateral and contralateral to the dominant follicle. Therefore, we assume the sperm distribution to be independent of the site of the dominant follicle (Table 3).

**Table 3:** The number and percentage of ipsi- and contralateral uterine horns and oviducts to the dominant follicle presenting sperm cells

	Ipsilateral		Contralateral	
	n	%	n	%
Uterine horns - light microscopy	23	79.3	18	62
Oviducts - flushing	14	51.8	11	40.7

It was concluded that sperm cells can be observed 30 min after insemination and remain in the oviducts for at least 24 h. Uterine glands can act as a sperm reservoir. With an increasing interval from AI to slaughter fewer mares revealed sperm cells in uterine epithelium, glands and in the UTJ. Sperm distribution is identical in the uterine horns and in the oviducts independent of the site of the dominant follicle.

**References**

1. Bader H (1982): An investigation of sperm migration into the oviducts of the mare. J. Reprod. Fertil., Suppl. 32, 59-64.

2. Mann T, Polge C, Rowson LEA (1956): Participation of seminal plasma during the passage of spermatozoa in the female reproductive tract of the pig and horse. J. Endocr., 13, 133-140.

## Sperm transport and elimination from the mare's reproductive tract

**Mats H.T. Troedsson\***

Maxwell H. Gluck Equine Research Center, Department of Veterinary Science, University of Kentucky, Lexington (KY, USA)

### Abstract

Transportation of viable spermatozoa to the oviduct is a rapid process that is completed within 4 hours of breeding. Uterine contractions play a major role in this process, but other mechanisms such as sperm motility, epithelial cilia and a possible effect of seminal PGE on the utero-tubal junction may also be involved. Only a small portion of inseminated or ejaculated semen reach the oviduct. The majority of spermatozoa needs to be effectively eliminated from the uterus before the embryo descends down from the oviduct to the uterine lumen approximately 5 days after fertilization. Myometrial contractions and semen-induced inflammation are responsible for this process. Recent data suggest that sperm elimination from the uterus is a selective process, targeting dead spermatozoa, while viable spermatozoa are protected from PMN-binding and phagocytosis by a specific seminal plasma protein.

### Introduction

Semen is deposited into the equine uterus during both natural breeding and artificial insemination. As a result, natural breeding often results in bacterial contamination of the uterus. Following deposition of semen into the uterine lumen, spermatozoa are transported to the oviduct by a combination of uterine motility, sperm motility, and epithelial cilia activity. Only <1 % of inseminated spermatozoa are successfully transported to the site of fertilization in the oviducts (Scott *et al.* 1995). The low yield of spermatozoa in the oviduct from an insemination dose is further decreased after insemination with frozen/thawed semen (Bader & Krause 1980).

Since only a small portion of the inseminated or ejaculated semen is transported to the oviduct, most of the ejaculated spermatozoa, together with seminal plasma and contaminating bacteria have to be effectively eliminated from the uterus shortly after the completion of sperm transport to the oviduct. Uterine contractions are involved in this process, but the innate immune system also plays an important role in the elimination of sperm and bacteria from the uterus (Troedsson 1999). The objective of this review is to summarize our current understanding on the transport of viable spermatozoa to the oviduct, and the timely elimination of excess spermatozoa and bacteria from the uterus.

### Sperm transport

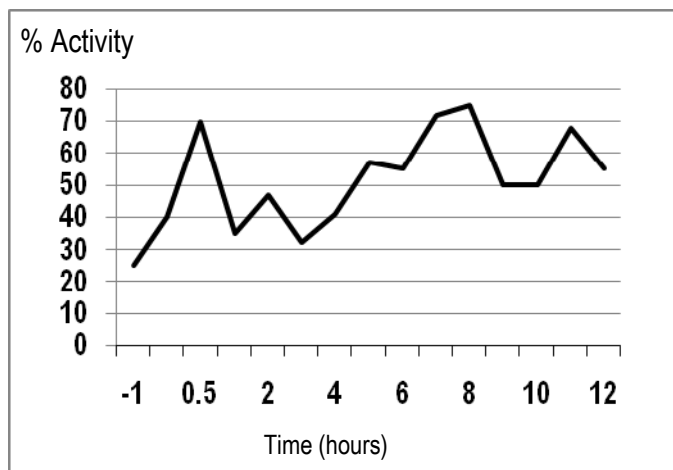
Increased myometrial contractions associated with breeding appears to be an important component of sperm transport to the oviducts (Katila *et al.* 2000) and is also responsible for rapid sperm elimination from the uterus through the cervix. Two phases of myoelectrical activity has been

---

\* m.troedsson@uky.edu



observed following insemination (Troedsson *et al.* 1998). An immediate period of myometrial contractions of short duration, followed by a later phase of contractions of several hours duration was recorded in response to insemination (Figure 1). The first phase of myometrial contractions coincides with stimulation of the vagina and the cervix, with a possible release through the Ferguson reflex. Furthermore, the introduction of semen into the uterine lumen may affect the myometrium through seminal estrogen and prostaglandins. Oxytocin is released from the pituitary gland in response to physical contact with a stallion, as well as stimulation of the vagina and the cervix during artificial insemination (Madill S *et al.* 2000). These stimuli also induce myometrial contractions, as measured by electromyography (Taverne *et al.* 1979; Troedsson *et al.* 1998; Madill *et al.* 2000).



**Fig. 1:** Total myoelectrical activity (% of time activity was recorded) following insemination of a mare. Insemination resulted in an immediate increase in myoelectrical activity that lasted for 0.5 hours. Following return to baseline, myoelectrical activity increased in a second phase that started 4 hours after insemination and lasted for more than 8 hours (adapted from Troedsson *et al.* 1998).

A rapid transport of a small number of spermatozoa through the female tract into the peritoneal cavity following mating has been described in several species, but not equines. The time for equine spermatozoa to reach the oviduct following breeding is apparently still relatively short. Spermatozoa have been identified in the oviduct within 0.5 -1 hour after insemination, and sperm transport is thought to be completed within 4 hours after breeding (Bader 1982; Brinsko *et al.* 1991; Scott *et al.* 1995; Scott *et al.* 2002). Interestingly, spermatozoa have been found in uterine glands 1 hour after insemination (Fiala *et al.* 2008). The authors suggested that the uterine glands may serve as an additional sperm reservoir besides the oviductal isthmus and the utero-tubal junction (Thomas *et al.* 1994; Scott *et al.* 2002). In addition to its role as a preovulatory sperm reservoir, the utero-tubal junction serves as a major barrier for spermatozoa to reach the oviduct. It is not clear if transport through the equine utero-tubal junction is passive, or if it involves a selection for normal and motile spermatozoa. A greater fraction of morphological, motile sperm was found in the oviduct when mares were bred to a fertile stallion, compared to mares bred to subfertile stallions (Scott *et al.* 1995). However, this may have been the result of superior binding of normal spermatozoa to the oviductal epithelium, rather than a failure of abnormal sperm to cross the utero-tubal junction (Thomas & Ball 1996). Prostaglandin E (PGE) plays a role in the transport of embryos through the oviduct, and it was hypothesized that seminal PGE also may be responsible for transport of spermatozoa across the oviduct (Troedsson *et al.* 2005). The authors observed a greater number of spermatozoa in the oviduct following hysterendoscopic insemination of  $24 \times 10^6$  spermatozoa if the inseminate contained 2 ng/mL of PGE<sub>2</sub>, compared to inseminations without PGE<sub>2</sub>. The concentration of PGE<sub>2</sub> in the

inseminate was based on measurement of  $\text{PGE}_2$  in semen from stallions with normal fertility. However, the number of mares participating in the study was small, and the results should be interpreted with caution.

Binding of spermatozoa to oviductal epithelial cells appears to extend their viability (Ellington *et al.* 1993; Thomas & Ball 1996), and intracellular calcium concentrations were maintained at basal levels in spermatozoa attached to the oviduct, preventing them from undergoing capacitation (Dobrinski *et al.* 1996). Cryopreservation of equine semen alters the ability of spermatozoa to bind to the oviductal epithelium *in vitro*, and the ability of frozen/thawed to reach the oviduct may also be impaired (Dobrinski *et al.* 1995; Bader & Krause 1980). This may explain clinical observations that frozen/thawed semen needs to be inseminated very close to ovulation, while fresh semen maintain fertility for days in the mare's reproductive tract.

### Sperm elimination

Increased myometrial contraction is responsible for elimination of excess spermatozoa and contaminating bacteria from the uterus through the cervix. However, not all excess spermatozoa are removed through this mechanism. Semen induces an inflammatory reaction in the uterine lumen (Kotilainen *et al.* 1994; Troedsson *et al.* 1995b; Troedsson *et al.* 1995a). This mechanism involves a cascade of inflammatory reactions. *In vitro* studies suggest that when equine spermatozoa enter the uterus, they activate complement in uterine secretion (Troedsson *et al.* 1995b; Troedsson *et al.* 2002), resulting in an influx of PMNs into the uterine lumen. Activated PMNs bind to spermatozoa in the presence of complement factor C3b, and a complement independent mechanisms (Dahms & Troedsson 2002). The nature of this binding is unknown, but observations suggest that it is mediated by both the extrusion of DNA from PMNs forming extracellular neutrophil traps (NET), and a traditional ligand receptor binding (Alghamdi & Foster 2005). Following binding, the spermatozoa are phagocytosed by the PMNs. During the activation of PMNs, prostaglandin  $\text{F}_{2\alpha}$  ( $\text{PGF}_{2\alpha}$ ) is released from the cell membrane by the metabolism of arachidonic acid via the cyclooxygenase pathway. In addition to being an inflammatory mediator,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  causes contraction of smooth muscle, including the myometrium. There is a temporal association between the breeding-induced inflammation, and the second phase of increased myoelectrical activity that is observed after insemination (Figure 1).

Uterine contractions are believed to physically remove accumulated fluid, and harmful inflammatory products from the uterus. Once these products are removed from the uterine lumen, the inflammation subsides, and the uterine environment returns to its normal state. Breeding-induced uterine inflammation is a physiological reaction to semen, and it appears to be a normal process by which sperm is eliminated from the mares' reproductive tract. A failure of the uterine defense mechanisms to effectively eliminate an antigen and inflammatory products from the uterus results in **persistent endometritis**. In approximately 15 % of brood mares the system fails and the initial physiological inflammation becomes a pathological problem, with a detrimental effect on fertility (Pycock & Newcombe 1996; Rasch *et al.* 1996; Zent & Troedsson 1998). It is currently believed that a failure of mechanical aspects of the uterine defense system is the major contributor in uterine clearance of bacteria and inflammatory products.

There is accumulating evidence that seminal plasma plays a key role in the modulation of breeding-induced endometritis. Seminal plasma contains proteins, enzymes, and hormones (such as prostaglandins and estrogens). *In vitro*, it has been shown to suppress complement activation, PMN-

chemotaxis, and phagocytosis (Dahms & Troedsson 2002; Troedsson *et al.* 2000). The duration of a breeding-induced uterine inflammation was shown to be shorter when seminal plasma was included in an insemination dose, compared to its removal and replacement by a commercial semen extender (Troedsson *et al.* 2002). This finding was of clinical importance, since an inflammatory response to semen may interfere with normal development and viability of an embryo if not resolved in a timely manner. Seminal plasma also functions in breeding-induced endometritis to protect spermatozoa from being phagocytosed and destroyed in an inflammatory environment (Alghamdi *et al.* 2004). This finding was somewhat surprising, since an important role of the breeding-induced inflammation is to remove spermatozoa from the uterus by PMN-phagocytosis (Troedsson 1999). However, because PMNs are present within 0.5 hours after breeding while sperm transport is completed by four hours after breeding, fertile spermatozoa needs to reach the oviduct in the presence of a uterine inflammation. In addition, spermatozoa are deposited into an inflammatory environment when mares are bred twice within 12 to 24 hours. Recent data supports a system that protects viable spermatozoa from being phagocytosed while the uterus is able to maintain an effective sperm elimination of non-viable spermatozoa (Troedsson *et al.* 2006). The authors found that specific proteins in seminal plasma protect viable spermatozoa from binding to PMNs, and promote binding and phagocytosis of dead and damaged spermatozoa. The observation suggests that transport of spermatozoa through the uterus is selective for viable spermatozoa, and may explain why a greater fraction of morphological, motile sperm was found in the oviduct when mares were bred to a fertile stallion, compared to when mares were bred to subfertile stallions (Scott *et al.* 1995).

In conclusion, sperm transport and elimination from the uterus involve a fine-tuned system of uterine contractions and multiple facets of the innate immune system. Both transport and elimination of sperm appear to be selective for different populations of spermatozoa within an ejaculate.

## References

1. Alghamdi AS, Foster DN, Troedsson MH (2004): Equine seminal plasma reduces sperm binding to polymorphonuclear neutrophils (PMNs) and improves the fertility of fresh semen inseminated into inflamed uteri. *Reproduction* 127(5):593-600.
2. Alghamdi AS, Foster DN (2005): Seminal DNase frees spermatozoa entangled in neutrophil extracellular traps. *Biol Reprod* 73(6):1174-1181.
3. Bader H, Krause A (1980): Investigations about the transport, distribution and the fate of spermatozoa in the genital tract of the mare. 9th International Congress on Animal Reproduction and Artificial Insemination, Madrid, Spain, 197-205.
4. Bader H (1982): An investigation of sperm migration into the oviducts of the mare. *J Reprod Fertil Suppl* 32:59-64.
5. Brinsko SP, Varner DD, Blanchard TL (1991): The effect of uterine lavage performed four hours post-insemination on pregnancy rates in mares. *Theriogenology* 35(6):1111-1119.
6. Dahms BJ, Troedsson MHT (2002): The effect of seminal plasma components on opsonisation and PMN-phagocytosis of equine spermatozoa. *Theriogenology* 58(2-4):457-460.
7. Dobrinski I, Thomas PG, Ball BA (1995): Cryopreservation reduces the ability of equine spermatozoa to attach to oviductal epithelial cells and zonae pellucidae in vitro. *J Androl* 16(6):536-542.
8. Dobrinski I, Suarez SS, & Ball BA (1996): Intracellular calcium concentration in equine spermatozoa attached to oviductal epithelial cells in vitro. *Biol Reprod* 54(4):783-788.
9. Ellington JE, Ball BA, Blue BJ, Wilker CE (1993): Capacitation-like membrane changes and prolonged viability in vitro of equine spermatozoa cultured with uterine tube epithelial cells. *Am J Vet Res* 54(9):1505-1510.

10. Fiala SM, Jobim MIM, Katila T, Gregory RM, Mattos RC (2008): Sperm distribution in the oviduct and uterus of mares within two hours after artificial insemination. *Pferdeheilkunde* 24:96-98.
11. Katila T, Sankari S, Makela O (2000): Transport of spermatozoa in the reproductive tracts of mares. *J Reprod Fertil Suppl* 56:571-578.
12. Kotilainen T, Huhtinen M, Katila T (1994): Sperm-induced leukocytosis in the equine uterus. *Theriogenology* 41(3):629-636.
13. Madill S, Troedsson MHT, Alexander SL, Shand N, Santschi EM, Irvine CHG (2000): Simultaneous recording of pituitary oxytocin secretion and myometrial activity in oestrous mares exposed to various breeding stimuli. *J Reprod Fertil Suppl* 56:351-361.
14. Pycock JF, Newcombe JR (1996): The relationship between intraluminal uterine fluid, endometritis, and pregnancy rate in the mare. *Equine Practice* 18(6):19-22.
15. Rasch K, Schoon HA, Sieme H, Klug E (1996): Histomorphological endometrial status and influence of oxytocin on the uterine drainage and pregnancy rate in mares. *Equine Vet J* 28(6):455-460.
16. Scott MA, Liu IKM, Overstreet JW (1995): Sperm transport to the oviducts: Abnormalities and their clinical implications. *Proceedings of the Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners*, 1-2.
17. Scott MA, Varner DD, Liu IKM, Enders AC (2002): Presumptive evidence of a preovulatory sperm reservoir in the mare: morphological investigations using scanning electron microscopy. *Theriogenology* 58(2-4):639-642.
18. Taverne MA, van der Weyden GC, Fontijne P, Dieleman SJ, Pashen RL, Allen WR (1979): In-vivo myometrial electrical activity in the cyclic mare. *J Reprod Fertil* 56(2):521-532.
19. Thomas PG, Ball BA, Miller PG, Brinsko SP, Southwood L (1994): A subpopulation of morphologically normal, motile spermatozoa attach to equine oviductal epithelial cell monolayers. *Biol Reprod* 51(2):303-309.
20. Thomas PG, Ball BA (1996): Cytofluorescent assay to quantify adhesion of equine spermatozoa to oviduct epithelial cells in vitro. *Mol Reprod Dev* 43(1):55-61.
21. Troedsson MH, Liu IK, Crabo BG (1998): Sperm transport and survival in the mare: a review. *Theriogenology* 50(5):807-818.
22. Troedsson MH (1999): Uterine clearance and resistance to persistent endometritis in the mare. *Theriogenology* 52(3):461-471.
23. Troedsson MH, Desvougues A, Alghamdi AS, Dahms B, Dow CA, Hayna J, Valesco R, Collahan PT, Macpherson ML, Pozor M, Buhi WC (2005): Components in seminal plasma regulating sperm transport and elimination. *Anim Reprod Sci* 89(1-4):171-186.
24. Troedsson MHT, Crabo BG, Ibrahim N, Scott M, Ing M (1995a): Mating-induced endometritis: mechanisms, clinical importance and consequences. *Proceedings of the Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners*, 11-12.
25. Troedsson MHT, Steiger BN, Ibrahim NM, Foster DN, Crabo BG (1995b): Mechanisms of sperm induced endometritis in the mare. *Biol Reprod* 52:307 (abstract).
26. Troedsson MHT, Lee CS, Franklin RD, Crabo BG (2000): The role of seminal plasma in post-breeding uterine inflammation. *Journal of Reproduction and Fertility Supplement* 56:341-349.
27. Troedsson MHT, Alghamdi AS, Mattisen J (2002): Equine seminal plasma protects fertility of spermatozoa in an inflamed uterine environment. *Theriogenology* 58(2-4):453-456.
28. Troedsson MHT, Desvougues AL, Hansen PJ, Buhi WC (2006): Equine seminal plasma proteins protect live spermatozoa from PMN-binding and phagocytosis, while providing a mechanism for selective sperm elimination of apoptotic and dead spermatozoa. *Anim Reprod Sci* 94(1-4):60-61.
29. Zent WW, Troedsson MHT (1998): Postbreeding uterine fluid accumulation in a normal population of Thoroughbred mares: a field study. *Proceedings of the Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners*, 64-65.

## Laparoscopic techniques to investigate the equine oviduct

Melanie Köllmann\*, Anna Rötting, Antje Heberling, Harald Sieme

Clinic for horses and Reproductive Unit of Clinics, University of Veterinary Medicine Hannover Foundation

### Introduction

The oviduct is considered a reproductive organ with transport and secretory functions which are essential for early reproductive events. The anatomy of the oviduct can be highly variable from one species to the other but is generally constituted by the *infundibulum* which opens into the peritoneum via the *ostium abdominale tubae*, the *ampulla*, the highly tortuous *isthmus*, and the utero-tubal junction (UTJ), the opening into the uterine horn (Menezo & Guerin 1997). The diagnostic and therapeutic options for tubal disorders (salpingitis, oviductal obstruction) in the mare are limited. The ultrasonographic evaluation can be subjective and disorders are difficult to diagnose. For evaluation of tubal patency, deposition of fluorescent microspheres (Ley *et al.* 1998) and starch granules (Allen *et al.* 1979) on the surface of the ovary and fimbria have been described. Catheterization of the equine oviduct through the UTJ is an extremely difficult procedure, unlike in other mammalian species. The distal third of the equine oviduct is extremely convoluted and has a well developed muscularis which acts as a sphincter apparatus making mechanical entry from the uterus exceedingly difficult. The currently best technique for diagnosis and treatment of oviductal reproductive disorders is described to be exploratory surgery under general anaesthesia and the catheterization of the *infundibulum* (Bennet *et al.* 2002).

The aim of the present study was to develop a minimal invasive laparoscopic technique for catheterization of the *infundibulum* and the orthograd flushing of the oviduct in the standing sedated mare. In experiment I a transvaginal laparoscopic approach, in experiment II a lateral flank approach were tested.

### Material and Methods

Ten mares (3 - 16 years old) were examined and divided into two groups for experiment I and II. Two mares underwent both experiments. All animal experimentation was performed following approval from the local Animal Ethics Committee. For both procedures feed was withheld for 24 hours preoperatively. Horses were provided free access to water. Immediately before surgery, each horse received 22,000 iu/kg sodium benzylpenicillin (Penicillin „Grünenthal“ 10 Mega, Aachen), 6.6 mg/kg gentamicin (Genta 100, cp-pharma, Burgdorf), and 1.1 mg/kg flunixin meglumine (FlunidoI®, cp-Pharma, Burgdorf) intravenously. Administration of the intravenous non-steroidal anti-inflammatory drugs was continued for 48 hours postoperatively. The mares were sedated with a combination of 5 µg/kg detomidine hydrochloride (Domosedan®, Pfizer, Karlsruhe) and 25 µg/kg butorphanol tartrate administered (Torbugesic®, Fort Dodge, Würselen) intravenously, and were restrained in stocks. As needed during surgery, detomidine (0.005 – 0.01 mg/kg, IV) was administered repeatedly, usually 1 – 2 times.

---

\* Melanie.koellmann@tiho-hannover.de

For experiment I (n = 9) the tail was secured with a bandage. Following manual evacuation of the rectum the outer genital was prepared antiseptically using a chlorhexidine surgical scrub. An epidural anaesthesia was applied using 0.22 mg/kg lidocainhydrochloride 2 % (Lidocain® belapharm, Vechta). A trocar set consisting of a universal tube (12.5 mm x 52 cm, Storz, Tuttlingen) and a mandrin with a truncated tip was positioned middorsally in the fornix of the vagina. The atraumatic mandrin was replaced by a sharp mandrin and the trocar set was introduced through the vaginal wall into the peritoneal cavity which was confirmed by passive influx of air. The mandrin was replaced by a tubing system, containing the laparoscope (10 mm, 30° forward Hopkins optic, Storz, Tuttlingen) and the a working channel with a flushing catheter (7 Ch). The ovaries were fixed by manipulation per rectum, and were turned to mid side so that the *infundibulum* and the adjacent part of the *ampulla* could be clearly identified. An attempt was than made to introduce the catheter into the abdominal *ostium*.

For experiment II (n = 12) the paralumbar fossa was clipped and prepared aseptically using a chlorhexidine surgical scrub. After infiltrating the skin and muscle at the surgery site with approximately 100 ml lidocain a standard laparoscopic approach was used. Briefly, a 12 mm outer diameter trocar and blunt cannula were passed through a 1 cm skin incision made at the level of the ventral aspect of the *tuber coxae* midway between the *tuber coxae* and the last rib, and then inserted into the abdomen. This allowed insertion of a rigid laparoscope with a 30° viewing angle (10 mm, Hopkins optic, Storz, Tuttlingen) into the peritoneal cavity. The abdomen was then distended by insufflation with CO<sub>2</sub> gas to visualise the *ovary*, *oviduct*, and the tip of the ipsilateral uterine horn. Three subsequent instrument portals were created in a similar fashion, one located approximately 10 cm ventral to the laparoscope portal, and two located approximately 5 cm ventral and 5 cm cranial or caudal to the laparoscope portal. Two laparoscopic Babcock forceps (Storz, Tuttlingen) were introduced through two upper instrument portals and the *infundibulum* was grasped at each side and lifted, so that the inner side of the *infundibulum* and the 6 mm abdominal *ostium* in the center of the *infundibulum* could be visualised. A 7 Ch. balloon catheter inserted in a guide sleeve with a curved tip was inserted into the lower portal and positioned directly in front of the abdominal *ostium*. The catheter than was directed into the abdominal *ostium* and inserted approximately 1 - 2 cm into the *ampulla*. The ballon was insufflated with 2 ml of air. One of the Babcock forceps was positioned over the opening of the abdominal *ostium* and the catheter to secure the catheter in place. The oviduct was then flushed wit 20 ml of sterile methylenblue solution. Following the flushing all instruments were removed from the abdominal cavity and the portals were closed by suturing the skin in a simple interrupted pattern (Dafilon 1 USP, Braun, Tuttlingen). To assess the passage of fluid through the oviduct a hysteroscopy with a flexible video endoscope of 200 cm length (SIF 100, Olympus, Hamburg, Germany) was performed. A complete exploration of the uterine cavity was performed visualising the uterine body and both uterine horns including the junction to the fallopian tubes.

## Results

Experiment I: The vaginal laparoscopic approach was well tolerated by the mares and no complications occurred. The visualisation of the medial side of both ovaries was possible. The visualisation of the *infundibulum* of the left ovary was possible in 7 of 9 cases, on the right side in 6 of 9 cases. The beginning of the oviductal ampulla could be seen in 3 of 9 cases on the left side. An adequate opening of the infundibulum and visualisation or catheterisation of the abdominal *ostium* was not possible with the vaginal laparoscopic approach.

Experiment II: With the lateral flank approach an excellent visualisation of the ovary, *infundibulum* and oviduct from lateral was possible in all cases. Catheterisation of the *ampulla* was successful in 7 of 12 cases, and in 5 of these 7 cases the injected fluid could be identified in the uterus lumen by hysteroscopy postoperative. We could observe a learning curve in performing this technique and surgery time was reduced to less than 20 minutes in the last cases.

## Conclusion

The transvaginal laparoscopic approach to the oviduct is not appropriate for diagnostic examination or oviductal flushing in the mare. With the laparoscopic flank-approach an investigation and flushing of the oviduct is possible. Laparoscopic oviductal flushing can become a practical method for diagnostics of oviductal obstructions and a minimal invasive technique for collection of tubal stage embryos or the tubal transfer of gametes (GIFT).

## References

1. Menezo Y, Guerin P (1997): The mammalian oviduct: biochemistry and physiology. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 73:99-104.
2. Ley W, Bowen JM, Purswell BJ, Dascanio JJ, Parker N, Bailey T, DiGrassie W (1998): Modified technique to evaluate uterine tubal patency in the mare. *AAEP Proceedings*. 44:56-59.
3. Allen WE, Kessy BM, Noakes DE (1979): Evaluation of uterine tube function in pony mares. *Vet Rec* 105:364-366.
4. Bennett SD, Griffin RL, Rhoads WS (2002): Surgical evaluation of oviduct disease and patency in the mare. *AAEP Proceedings*. 48:347-349.

## Repair of recto-vaginal fistulae and third degree perineal lacerations in the mare

F. Herman Jonker<sup>1</sup>, Tom A. E. Stout<sup>\*2</sup>

<sup>1</sup>Departments of Farm Animal Health; <sup>2</sup>Equine Sciences, Utrecht University (The Netherlands)

### Introduction

Recto-vaginal fistulae and third degree perineal lacerations are relatively uncommon injuries sustained almost exclusively during foaling, and seen primarily in young, nervous, primiparous mares. In most instances, the hooves or nose of the foal initially become lodged at the vestibulo-vaginal 'sphincter', often as a result of mild mal-presentation; the tear results when the mare strains forcibly in an attempt to complete the expulsion of the foal. If assistance is at hand, it may be possible to repel the protruding extremities through the tear and perform an assisted vaginal delivery, leaving a penetrating wound from vagina into rectum (i.e. a fistula). If assistance is not provided promptly, the delivery may stagnate leading to death of the foal, or the mare may continue to strain violently completing the expulsion but extending the tear through the anal sphincter and perineal body and thereby creating a third degree perineal laceration (or 'cloaca'). If it is not possible to repel the protruding extremities of a live foal, it may on occasions be prudent to create a third degree laceration using a scalpel, since a less traumatic wound should subsequently be easier to repair.

While there are reports of successful primary closure in the case of fresh and relatively non-traumatised wounds, for example when a fistula has been surgically extended into a third degree laceration to allow rapid delivery of the foal, these are exceptions and heroic repair at the time of foaling is not recommended (Aanes 1988). Moreover, the case for delaying surgical repair until at least a month after foaling is strengthened by anecdotal reports of small recto-vaginal fistulae that heal without surgical intervention. In most cases, therefore, initial treatment should be limited to first-aid and symptomatic or prophylactic treatment of common complications (i.e. haemostasis, wound debridement, antibiotic cover, NSAIDs, tetanus prophylaxis, preventing the development of post-partum metritis). Surgical intervention should be delayed at least until the swelling has subsided and devitalised tissue has sloughed, and preferably until second intention wound healing is complete and the resulting scar tissue has softened. In the case of a live foal, surgery is often delayed until after weaning.

For a brood mare, surgical repair of a third degree perineal lesion is essential because the portal between rectum and vagina leads to continual gross contamination of at least the caudal reproductive tract. In the case of large fistulae or third degree lacerations, repair of the deficit is also imperative for mares that are subsequently to be used exclusively for sport or recreational purposes, because the common opening leads to the accumulation of air and/or faeces in the vagina accompanied by unpleasant sounds and/or unpleasant discharges or scalding of the hindquarters. On the other hand, the anatomical location of the injury makes performing the repair a considerable surgical challenge, and success rates are therefore often unsatisfactory. As a result there is no universally accepted 'ideal' technique; instead a number of surgical techniques for recto-vaginal fistula and perineal laceration repair have been described, each attempting to provide a

---

\* t.a.e.stout@uu.nl



straightforward and practical system that offers a good chance of successful reconstruction. Nevertheless, acceptable success rates still appear to depend greatly on the experience of the surgeon and the severity of the initial defect.

For reasons of cost and practicality, most procedures for repairing recto-vaginal fistulae or third degree perineal lacerations are performed in the standing mare with the aid of sedation and epidural anaesthesia. However, a standing mare means a dorsal approach to the lesion that makes access to a recto-vaginal fistula difficult; for this reason, operations have been described in which the fistula is first surgically converted into a third degree perineal laceration (Hilbert 1981) or in which access is created via the anus using surgical retractors (Adams *et al.* 1996). Further challenges to adequate post-surgical healing include management of faecal production and consistency to prevent undue pressure being exerted on the sutures, while avoiding leakage of liquid faeces into the surgical wound. Avoiding pressure on the surgical wound is one of the reasons why third degree perineal lacerations are often repaired in two stages; not closing the anus/perineum during the first stage allows the recto-vaginal shelf to repair without the risk of pressure building up as a result of faecal accumulation at the anus. In this paper, we describe a one-stage approach equally applicable to both recto-vaginal fistulae and third degree perineal lacerations and performed in the recumbent animal. We briefly discuss the results and experience accumulated by a number of surgeons that have performed the technique over a period of more than 20 years.

### **Pre-operative preparation**

Recto-vaginal repairs are, by preference, performed at least 12 weeks after the injury has been sustained since this allows second intention wound healing to be completed and the resulting scar tissue to reorganise so that it is relatively supple and more amenable to surgical manipulation. Perhaps the most controversial aspect of the 'Utrecht technique' is a 10 day period of pre-operative fasting. The aim of this extended fasting period is to ensure that, by the time of the operation and in the immediate post-operative period, there is little or no passage of faeces. In order to permit such a long period of fasting, horses need to be in good body condition when they are presented for surgery; if not, the surgery is delayed or an alternative preparation must be planned. The 10 day fasting period is surprisingly well accepted by the mares and, in the population of Warmblood and Friesian mares treated, it has not been associated with significant complications. However, because not all owners or veterinarians will countenance such a long fasting period, there are also clinics that employ the same operative technique but substitute the 10 day fast for a 2 day fasting period allied to dietary manipulation to soften the faeces.

### **Operative technique**

The operation is performed under general anaesthesia with the mare in dorsal recumbency and the operating table elevated so that the perineum is at a comfortable height for the surgeon. Any remaining faeces are removed from the rectum and the urinary bladder is catheterised and emptied, after which the surgical site and perineal area are prepared aseptically and surgically draped. In the case of a third degree laceration, the perineal area is examined and important anatomical landmarks, namely the desired ultimate positions of the dorsal vulval commissure and where the two ends of anal sphincter should be opposed are marked by a small incision with a scalpel. Large stay sutures are then used to retract the vulval lips and improve access and visibility to the rectovaginal shelf area or the fistula.

The initial incision is made along the line where the rectal mucosa joins the vaginal mucosa; this incision is then extended around the entire fistula or, in the case of a perineal laceration, out to the vulval lips. Subsequently, rat tooth forceps and preparation scissors are used to semi-bluntly dissect along the incision line to free-up as thick as possible a layer of rectal mucosa and sub-mucosa, while simultaneously releasing the previously opposed layer of vaginal mucosa/sub-mucosa; care needs to be taken to ensure that the rectal layer does not become too thin. The dissection is continued until sufficient tissue has been freed to allow the leading edges of the rectal mucosa to be apposed without excessive tension. At this point, suturing of the rectal mucosa is performed to recreate the caudal rectal tube. This is done using continuous sutures in a modified Cushing's pattern (the 'Utrecht' uterine suture technique) such that the mucosa is inverted into the rectal lumen. In the case of a fistula, the rectal mucosa is closed transversely, whereas for a third degree perineal laceration the closure is performed using a central flap of rectal mucosa retracted caudally and apposed to tissue from each side to produce a Y or V shaped repair beginning at the deepest and most lateral points on each side and progressing caudally and towards the midline. To increase the strength and depth to the newly created rectal wall, a further 2 - 3 layers of modified Cushing's type sutures are placed over the first.

Once the rectal tube has been completed, repair of a fistula can be completed by simply closing the vaginal mucosa using a horizontal mattress suture pattern that everts the mucosa into the vaginal lumen and which runs longitudinally. In the case of a third degree perineal laceration, once the rectal tube is complete a support suture of non-absorbable nylon is preplaced from one side of the anus to the other. The 2 ends of the sphincter muscle and surrounding tissue are now opposed using simple interrupted or continuous sutures, thereby burying the internal parts of the support suture. Next, the remaining 'dead space' between the rectal tube and the vaginal mucosa is closed, followed by closure of the vaginal mucosa with horizontal mattress sutures that evert the mucosa into the vaginal lumen. The vulva is then repaired with a Caslick's or Benesch type operation. Finally, iodine soaked gauze rolls are introduced into the loops of the support suture lateral to the anal sphincter, and the suture is tied and tightened; this suture helps ensure good apposition of the repaired anal sphincter tissues without tension, and thereby prevent dehiscence in the event of passage of faecal balls.

### **Post-operative care**

The mares receive peri-operative antibiotics (penicillin and gentamicin) and analgesia in the form of epidural morphine and systemic NSAIDs; treatment is continued for no longer than 24 h post-op to avoid any possible complications related to fasting status. The mare is fasted for a further 4 days and, on day 4 post-op, the support suture is removed and the animal receives the first handfuls of hay. Over the following 8 days the mare is returned gradually to a full ration (hay and concentrates) and, on day 12 post-op, the perineal skin sutures are removed, the wound is checked to determine whether the defect is completely closed and the animal is discharged.

### **Results**

Of the mares operated using the above technique during 1987-2007, 60 could be traced for follow-up. In 57 of these 60 mares, complete repair was successful after a single operation; in the remaining 3, a small recto-vaginal fistula persisted. Only one anaesthetic complication was recorded (temporary radial paralysis), and there were no further complications of the extended fasting period in this population of young Warmblood and Friesian mares. Thirty-two of the operated mares were

subsequently bred, with 84 % becoming pregnant and at least 76 % producing at least one more foal; there were no subsequent wound breakdowns or recurrences of third degree recto-vaginal injuries at subsequent parturitions. The most common post-surgical complications reported by mare owners included pneumorectum (due to poor anal sphincter closure) or pneumo/urovagina (36 %) and the associated undesirable sounds, and recurrent endometritis (8 %).

### Conclusions

Repair of third degree perineal lacerations and recto-vaginal fistulae in dorsal recumbency offers a high likelihood of success and low risk of recurrence. While many may find a 14 day total period of fasting extreme, it has not been associated with significant complications. Nevertheless, this may be different in breeds more prone to hyperlipaemia, and a shorter fasting period allied to appropriate dietary manipulation may be a suitable substitute. The ventral approach to the surgical site via the vulva allows much better access and visibility than is possible in the standing horse, especially in the case of a fistula. Moreover, this approach allows more precise identification, preparation and closure of the various tissue layers with multiple suture layers, thereby improving the likelihood of success in a single operation. As for other techniques described for repairing such lesions, the subsequent prognosis for both breeding and recreational use in mares that have undergone a successful operation is favourable.

### References

1. Aanes WA (1988): Surgical management of foaling injuries. *Vet Clin N Am.* 4:417-438.
2. Adams SB, Benker F, Brandenburg T (1996): Direct rectovaginal fistula repair in five mares. *Proc Am Assoc Equine Prac.* 42:156-159.
3. Hilbert BJ (1981): Surgical repair of rect-vaginal fistulas. *Aust Vet J.* 57:85-87.

# Using a genomic approach to study maternal recognition of pregnancy in the horse

**Claudia Klein\*, Mats H. T. Troedsson**

University of Kentucky, Department of Veterinary Science, Lexington (KY, USA)

## Introduction

Early embryonic development, implantation and maintenance of pregnancy are critically dependent upon a precisely orchestrated embryo-maternal interaction leading to a receptive uterine environment allowing the conceptus to thrive. The horse is one of the few domestic species in which the conceptus-derived pregnancy recognition signal has not been identified. The objective of the present investigation was to carry out transcriptional profiling of Day 13.5 pregnant and cyclic endometrial tissue samples using custom-designed microarrays. Array data were validated using quantitative PCR and proteins of interest were localized using immunohistochemistry. Identification and characterization of transcripts differentially expressed in the endometrium during the time of maternal recognition of pregnancy will provide better understanding of the events leading to establishment and maintenance of pregnancy in the mare.

## Materials and Methods

Endometrial tissue samples were collected from four pregnant and cyclic mares each 13.5 days after ovulation. Total cellular RNA was isolated and used for array hybridization to custom-designed microarrays manufactured by Agilent (Agilent Technologies, Palo Alto, CA, USA). Transcripts showing a difference in signal intensity of 1.3-fold or more and a p-value of equal or less than 0.01 were considered differentially expressed. Array data was validated using quantitative PCR. In brief, primers specific for the selected transcripts were designed using Jellyfish 3.3.1 (Field Scientific LLC, Lewisburg, PA, USA) and real-time RT-PCR was completed using SYBR® Green PCR Master Mix (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Specificity of amplification was monitored by including non-reverse transcribed RNA reactions for each sample and by completing a dissociation analysis at the end of each real-time run to verify the amplification of a single product. Changes in gene expression were calculated by mean threshold cycle (CT) and then normalized for the housekeeping gene glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) using delta ( $\Delta$ ) CT. Changes in relative abundance of specific transcripts were examined using the delta delta ( $\Delta\Delta$ ) CT method. Proteins of interest were localized using immunohistochemistry. Antigen retrieval was accomplished through microwave irradiation of the sections in 10 mM sodium citrate buffer, pH 6.0 and sections were then incubated with the respective primary and secondary antibodies. As negative controls, the primary antibody was substituted with serum block solution as well as normal serum from the species the primary antibody was raised in.

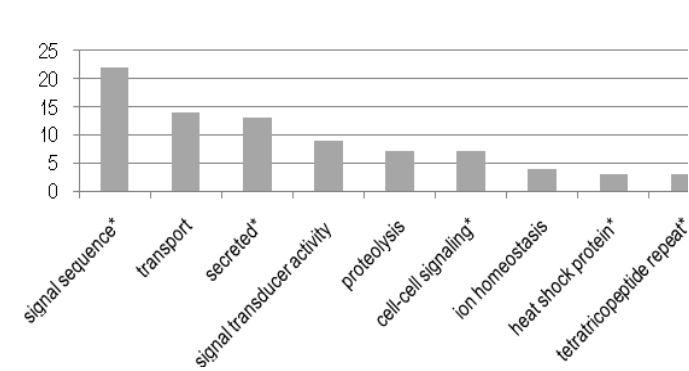
## Results

A total of 153 transcripts were identified as differentially expressed between pregnant and cyclic animals. One-hundred-six transcripts showed higher expression levels in tissue samples obtained

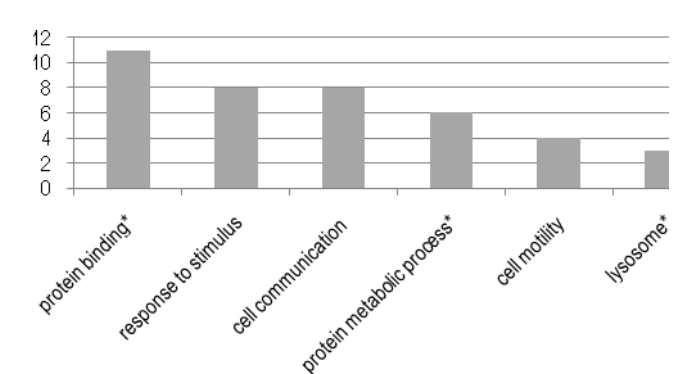
---

\* claudia.klein@uky.edu

from pregnant mares with the fold-change ranging from 1.30 to 15.46 (from now on referred as up-regulated genes). Forty-seven genes showed lower expression levels in tissue samples obtained from pregnant mares with the fold-change ranging from 1.42 to 4.54 (from now on referred to as down-regulated genes). The mean coefficient of variation of expression ratio between pregnant and non-pregnant was 41 %, ranging from 2 % to 136 %. Sixty-one (58 %) of the up-regulated and twenty-seven (56 %) of the down-regulated transcripts corresponded to genes with known or inferred function. The biological processes the majority of up-regulated genes are involved in are depicted in figure 1. The expression of twenty-two up-regulated transcripts has previously been described to be regulated by estrogens, which corresponds to 36 % of up-regulated genes with known or inferred function. The biological processes the majority of down-regulated genes are involved in are depicted in figure 2. The expression of fifteen down-regulated transcripts has previously been described to be regulated by estrogens, corresponding to 55 % of up-regulated genes with know or inferred function. Expression data obtained by quantitative PCR confirmed the expression data from the array hybridizations. No specific staining could be observed on immunohistochemistry when the primary antibody was omitted and replaced with serum block solution or normal serum obtained from the species the primary antibody was raised in.



**Fig. 1:** Classification of genes up-regulated at Day 13.5 of pregnancy into functional categories. Genes may appear multiple times within these hierarchies so that the number of genes provided in this figure is relative to a certain biological process, not absolute



**Fig. 2:** Classification of genes down-regulated at Day 13.5 of pregnancy into functional categories. Genes may appear multiple times within these hierarchies so that the number of genes provided in this figure is relative to a certain biological process, not absolute

## Discussion

The objective of the present study was to elucidate changes in gene expression of the equine endometrium due to the presence of a conceptus during the time period of maternal recognition of pregnancy. Endometrial tissue samples collected from pregnant and cyclic mares 13.5 days after ovulation were subjected to holistic gene expression analysis, i.e. microarray analysis. To our knowledge, this is the first study of its kind in the equine species. Pregnant and non-pregnant samples from each of the four mares included in the experiment were paired for array hybridization so that each animal served as its own control. This experimental design is a unique possibility to eliminate genetic variability as a factor potentially affecting the results of gene expression analyses. One-hundred-six genes were detected as up-regulated and forty-seven genes as down-regulated in the endometrium of pregnant versus control animals. Quantitative PCR confirmed expression data obtained by microarray validating the results. The expression of 45 % of all genes with known or inferred function has been described to be regulated by estrogen. Given the large quantities of estrogen synthesized by the equine conceptus this finding confirms validity of the data. In the following selected genes will be discussed in further detail with regards to their potential function in early pregnancy.

### Up-regulated genes

#### Heat shock proteins

Three heat shock proteins, namely *HSBP7*, *CRYAB*, and *HSPB8* showed significantly higher mRNA levels in pregnant mares. Heat shock proteins are best known for their action as molecular chaperones by preventing aggregation and assisting refolding of miss-folded proteins. The expression of *HSBP7*, *CRYAB*, and *HSPB8* is known to be regulated by estrogens and heat shock proteins in general and have been hypothesized to be part of the molecular repertoire that make the endometrium receptive to the embryo during the window of implantation in women (Tabibzadeh. 1998). We suggest that these proteins play a pivotal role in preparing the endometrium for embryo fixation and implantation in the horse as well.

#### Secreted proteins

The significantly enriched category “secreted proteins” amongst the up-regulated genes comprises proteins secreted into a cell’s surroundings. The rate of production of secretory proteins during pregnancy profoundly affects pregnancy outcome as can be seen in the uterine gland knockout sheep. Sheep with epigenetically ablated uterine glands demonstrate that pregnancy fails in the absence of uterine glands, the main source of secreted proteins (Gray *et al.* 2002). Mares suffering from endometrosis, which is characterized by destruction of uterine glands and stromal fibrosis, have a lower reproductive efficiency which is in part attributed to a disturbed secretion of proteins (Hoffmann *et al.* 2009). The enhanced expression of secretory proteins in pregnant mares observed in the present study underlines the importance of adequate uterine secretions during pre-attachment development of the equine conceptus.

#### Transport

Solute carrier family 36, member 2, *SLC36A2* is the transcript exhibiting the largest fold-change in the current study. To our knowledge, its expression in the uterus has not been described. *SLC36A2*, also known as *PAT2*, mediates the transport of amino and fatty acids. Amino acid

transport is critical to early embryo development. In the mouse even a brief five minute exposure of fertilized oocytes to medium without amino acids is detrimental to embryonic development. The marked up-regulation of this proton/amino acid symporter is hypothesized to reflect the increased need of the rapidly developing equine conceptus for nutrients.

### **Down-regulated genes**

#### Estrogen receptor

Microarray analysis revealed endometrial samples collected from pregnant mares to have lower mRNA levels for estrogen receptor 1 (*ESR1*) than samples collected from non-pregnant mares. Estrogen and its receptor play a central role in luteolysis in several species through stimulating the synthesis of  $\text{PGF}_{2\alpha}$  by uterine tissue. In sheep down-regulation of the estrogen receptor in early pregnancy plays a central role in inhibition of luteolysis. This is the first description of estrogen receptor down-regulation as early as day 13.5 of equine pregnancy and one might speculate that a similar relationship between decreased expression of *ESR1* and subsequent inhibition of luteolysis exists in the mare as depicted in sheep. In the sheep it is known that interferon tau leads to decreased expression of *ESR1*. In face of the large quantities of estrogen synthesized by the equine conceptus and the observation that estrogen negatively regulates the expression of its own receptor in various tissues including the uterus, we hypothesize that conceptus-derived estrogens lead to the observed down-regulation of estrogen receptor in pregnant mares.

#### Plasminogen

Plasminogen is an inactive enzyme precursor that is converted to the active enzyme plasmin through cleavage by plasminogen activator. Plasmin has trypsin-like specificity, whereby its primary function is the degradation of fibrin. Plasmin however can also degrade a variety of other proteins, possibly including components of the extracellular matrix. Pig blastocysts have been shown to secrete plasminogen activator during early pregnancy while the endometrium secretes plasminogen inhibitor. The concomitant secretion of plasminogen inhibitor is thought to prevent a proteolytic cascade initiated by the blastocysts plasminogen activator. The down-regulation of plasminogen precursor observed in the equine endometrium during early pregnancy in the current study could be interpreted similarly. In order to prevent erosion of the endometrium the protease precursor plasminogen is down-regulated to reduce substrate for plasminogen activator potentially secreted by the equine conceptus.

### **References**

1. Tabibzadeh S (1998): Molecular control of the implantation window. *Hum. Reprod. Update.* 4: 465-471.
2. Gray CA, Burghardt RC, Johnson GA, Bazer FW, Spencer TE (2002): Evidence that absence of endometrial gland secretions in uterine gland knockout ewes compromises conceptus survival and elongation. *Reproduction.* 124: 289-300.
3. Hoffmann C, Bazer FW, Klug J, Aupperle H, Ellenberger C, Schoon HA (2009): Immunohistochemical and histochemical identification of proteins and carbohydrates in the equine endometrium Expression patterns for mares suffering from endometrosis. *Theriogenology* 71: 264-274.

## Applications for administration of the gestagen altrenogest during early and late pregnancy in the mare

Christine Aurich<sup>\*1,2</sup>, Conrad Willmann<sup>1</sup>, Franziska M. Palm<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graf Lehndorff-Institut für Pferdewissenschaften, Brandenburgisches Haupt- und Landgestüt, Neustadt; <sup>2</sup>Besamungs- und Embryotransferstation; <sup>3</sup>Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie, Veterinärmedizinische Universität Wien (Austria)

### Introduction

Low foaling rates in mares are mainly caused by high loss rates during pregnancy. The majority of losses occur during the phase of embryonic development. Therefore, application of the gestagen altrenogest has become a routine treatment in mares with history of early embryonic death. Meanwhile, altrenogest is also frequently administered to mares with high-risk pregnancies during later phases of gestation. However, the efficiency of altrenogest treatment for prevention of pregnancy loss has not been proven in controlled studies until now. Advantages and disadvantages of altrenogest treatment during equine pregnancy will be reviewed in the following article.

### Endogenous sources of progestagens for maintenance of pregnancy in the mare

In many domestic animal species pregnancy is maintained by secretion of progesterone from the corpus luteum, the placenta or a combination of both. The situation is different in mares where not only different sources for gestagen secretion exist, but also a variety of gestagens are secreted (Thorburn 1993; Ousey 2004). From ovulation until approximately day 40 of pregnancy, progesterone is secreted from the primary corpus luteum alone. During this time, progesterone concentration in maternal plasma is gradually declining suggesting only a weak luteotrophic signal in early pregnant mares (Allen 2001). From day 37 to approximately day 120 of pregnancy, equine chorionic gonadotropin together with pituitary FSH induces the formation of secondary corpora lutea resulting in increased concentration of progesterone in maternal plasma (Urwin & Allen 1982). A further support of pregnancy arises with the start of placental steroid synthesis around day 60 of gestation. This is characterized by the occurrence of different gestagens (mainly 5 $\alpha$ -pregnanes) in the maternal circulation. The feto-placental unit becomes solely responsible for the maintenance of pregnancy from day 160 onwards (Holtan *et al.* 1991) when the lifespan of the primary corpus luteum and the secondary corpora lutea ceases (Squires & Ginther 1975).

### Treatment for reduction of pregnancy loss in mares

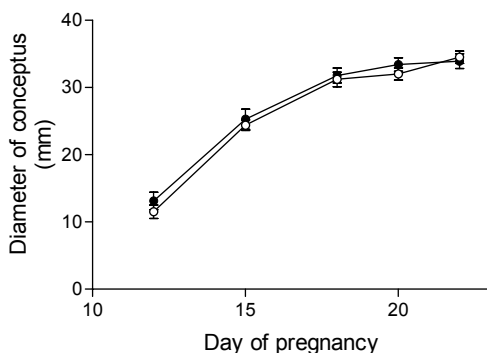
In fertile mares, about 8.5 % of conceptuses are lost until day 11 of pregnancy, with the majority of losses occurring between day 6 and 10 after ovulation. This rate is significantly higher in subfertile mares in which pregnancy is initially established but not maintained. Furthermore, in these mares, the phase of early embryonic loss is maintained until day 20 post ovulation (Adams *et al.* 1987; Ginther 1992). Failure of embryonic development is characterized by a high incidence of morphologic defects and a small diameter of embryos (Woods *et al.* 1985; Schlafer *et al.* 1987). Thus, it has been suggested that embryonic loss is related to increased failure of maternal recognition of pregnancy due to a weak embryonic signal. This results in subsequent luteolysis (Ginther 1992). Besides

---

\* christine.aurich@vetmeduni.ac.at



embryonic loss caused by failure in conceptus development, loss of an intact conceptus may be related to any general disease of the mother that results in increased secretion of prostaglandin  $F_{2\alpha}$  and subsequent luteolysis (e.g. Daels *et al.* 1991). In cattle, a direct relationship exists between maternal plasma progesterone concentration and the quality of the embryonic signal for maternal recognition of pregnancy (Mann *et al.* 2006). A similar influence of maternal progesterone concentration in the mare on mobility of the conceptus and its later fixation and orientation in the uterus has been suggested (Kastelic *et al.* 1987).

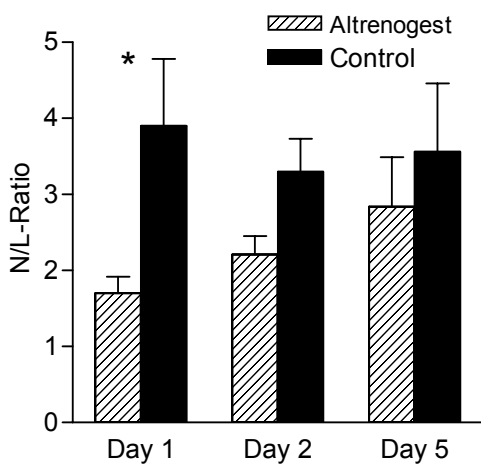


**Fig. 1:** Size of the equine conceptus (diameter in mm) between day 12 and 22 after ovulation in fertile mares treated with altrenogest (0.044 mg/kg bwt once daily; closed symbols, n=16) or left untreated (open symbols, n=16) from day 5 after ovulation (Willmann *et al.* unpublished results)

The treatment of subfertile mares during pregnancy with gestagens, namely altrenogest, has become routine in stud farm medicine (Parry-Weeks & Holtan 1987; Allen 2001). Altrenogest but no other synthetic gestagens have been shown to sufficiently maintain pregnancy until around day 100 in mares without an endocrine active corpus luteum, e.g. mares after luteolysis or ovariectomy (Hinrichs *et al.* 1986; McKinnon *et al.* 1988; Shideler *et al.* 1982; McKinnon *et al.* 1993; McKinnon *et al.* 2000). In mares with Salmonella-toxin induced luteolysis, treatment with altrenogest was more efficient to prevent abortion than treatment with progesterone (Daels *et al.* 1996). Long-term treatment with altrenogest did not affect behaviour, function of various organ systems or well-being in treated mares (Shideler *et al.* 1983; Hodgson *et al.* 2005). The usual routine treatment starts in the early luteal phase and is continued until day 100 of pregnancy. A dose of 0.044 mg per kg bodyweight given orally once daily has been shown to be effective for maintenance of pregnancy in ovariectomized mares. After day 100, placental gestagen synthesis should be sufficient for maintenance of pregnancy. However, in a study in fertile broodmares, altrenogest treatment from day 5 to day 100 of pregnancy did neither affect pregnancy rates nor occurrence of early embryonic death in comparison to untreated mares on the same stud farm (n=16 per group). Neither a difference in embryonic size nor in development of the embryonic vesicle was detected when examined by transrectal ultrasound until day 22 after conception (Willmann *et al.* 2009). Therefore, at least in fertile mares not suffering from early embryonic death, no effect of altrenogest treatment on development of the conceptus during the first trimester of gestation is suggested.

In mares with a history of repeated abortion or in animals with high risk pregnancies due to placentitis, repeated colic or other general diseases, altrenogest may also be given in mid or late gestation. The aim of this treatment is to prevent abortion by maintaining myometrial quiescence (Ousey 2004). However, after the first trimester of pregnancy the effectiveness of altrenogest treatment for this purpose has not been proven. It has been shown that administration of altrenogest

does not prevent normal parturition, but mares tended to have a shorter gestation length than untreated controls (Neuhauser *et al.* 2008). Even for endogenous gestagens the effectiveness to inhibit labour is questioned as a variety of gestagens failed to inhibit oxytocin-induced myometrial contractility under in vitro conditions (Ousey *et al.* 2000). While treatment with altrenogest, that was ceased on day 320 of pregnancy, i.e. several days before the onset of labour, did not have adverse effects on parturition and viability of the foals (Shoemaker *et al.* 1989), negative effects were seen when mares were treated until parturition (Neuhauser *et al.* 2008 & 2009). In this study, a prolonged second stage of parturition (>10 min) was seen in altrenogest-treated mares (Neuhauser *et al.* 2008).



**Fig. 2:** N/L ratio in foals born to mares treated with altrenogest (hatched bars) and in control foals (full bars) on days 1, 2 and 5 after birth, \*  $p < 0.05$  (Neuhauser *et al.* 2009, modified)

Significantly more neonates from altrenogest-treated than from untreated mares suffered from disturbed postnatal adjustment. Most evident was a neutrophil/lymphocyte ratio below 2.5 often associated with immaturity in the newborn foal (Jeffcott *et al.* 1982). This might at least in part be due to the fact that parturition in altrenogest-treated mares occurred on average 8 days earlier than in untreated controls. An advancement of parturition due to altrenogest administration irrespective of fetal maturity can thus not be excluded (Neuhauser *et al.* 2009). The detection of altrenogest in plasma of neonates and fetal fluids from treated mares suggests that altrenogest passes the placental barrier in horse mares and thus enters the fetal circulation and fetal fluids. Detrimental effects of altrenogest treatment to pregnant mares until parturition on their foals are therefore most likely caused by direct action on fetal and neonatal organ systems (Palm *et al.* unpublished). The administration of altrenogest to late pregnant mares with unimpaired pregnancies can thus not be recommended and treatment should be stopped latest on day 320 of pregnancy. In mares with impaired pregnancies, parturition and neonatal adjustment should be closely supervised to avoid foal losses.

## References

1. Adams GP, Kastelic JP, Bergfelt DR, Ginther OJ (1987): Effect of uterine inflammation and ultrasonically detected uterine pathology on fertility in the mare. *J Reprod Fertil Suppl.* 35:445-454.
2. Allen WR (2001): Luteal deficiency and embryo mortality in the mare. *Reprod. Dom. Anim.* 36:121-131.
3. Daels PF, Stabenfeldt GH, Hughes JP, Odensvik K, Kindahl, H (1991): Evaluation of progesterone deficiency as a cause of fetal death in mares with experimentally induced endotoxemia. *Am J Vet Res.* 52:282-288.

4. Ginther, OJ (1992): Reproductive physiology of the mare – basic and applied aspects. Equiservices, Cross Plains, WI, USA, 2<sup>nd</sup> edition.
5. Hinrichs K, Sertich PL, Kenney RM (1986): Use of altrenogest to prepare ovariectomized mares as embryo transfer recipients. *Theriogenology* 26:455-460.
6. Hodgson D, Howe S, Jeffcott L, Reid S, Mellor D, Higgins A (2005): Effect of prolonged use of altrenogest on behaviour in mares. *Vet J.* 169:322-325.
7. Holtan DW, Houghton E, Silver M, Fowden AL, Ousey J, Rossdale PD (1991): Plasma progestagens in the mare, fetus and newborn foal. *J Reprod Fert Suppl.* 44:517-528.
8. Jeffcott LB, Rossdale PD, Leadon DP (1982): Haematological changes in the neonatal period of normal and induced premature foals. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 32: 537-544.
9. Kastelic JP, Adams GP, Ginther OJ (1987): Role of progesterone in mobility, fixation, orientation, and survival of the equine embryonic vesicle. *Theriogenology* 27:655-663.
10. Mann GE, Fray MD, Lamming GE (2006): Effects of time of progesterone supplementation on embryo development and interferon-tau production in the cow. *Vet. J.* 171:500-503.
11. McKinnon AO, Squires EL, Carnevale EM, Hermetet MJ (1988): Ovariectomized steroid-treated mares as embryo transfer recipients and as a model to study the role of progestins in pregnancy maintenance. *Theriogenology* 29:1055-1063.
12. McKinnon AO, Tarrida del Marmol Figueroa, Nobelius AM, Hyland JH, Vasey JR (1993): Failure of hydroxyprogesterone caproate to maintain pregnancy in ovariectomised mares. *Equine Vet J.* 25:158-160.
13. McKinnon AO, Lescun TB, Walker JH, Vasey JR, Allen WR (2000): The inability of some synthetic progestagens to maintain pregnancy in the mare. *Equine Vet J.* 32:83-85.
14. Neuhauser S, Palm F, Ambühl F, Aurich C (2008): Effects of altrenogest treatment of mares in late pregnancy on parturition and on neonatal viability of their foals. *J Exper Clin Endo Diab.* 116:1-6.
15. Neuhauser S, Palm F, Ambühl F, Möstl E, Schwendenwein I, Aurich C (2009): Effect of altrenogest-treatment in late gestation on adrenocortical function, blood count and plasma electrolytes in foals of pregnant mares. *Equine Vet J.* 41:572-577.
16. Ousey JC, Freestone N, Fowden AL, Mason WT, Rossdale PD (2000): The effects of oxytocin and progestagens on myometrial contractility in vitro during equine pregnancy. *J Reprod Fert Suppl.* 56:681-689.
17. Ousey JC (2004): Peripartal Endocrinology in the Mare and Foetus. *Reprod Dom Anim* 39:222-231.
18. Parry-Weeks LC, Holtan DW (1987): Effect of altrenogest on pregnancy maintenance in unsynchronized equine embryo recipients. *J Reprod Fert Suppl.* 35:433-438.
19. Schlafer DH, Dougherty EP, Woods GL (1987): Light and ultrastructural studies of morphological alterations in embryos collected from maiden and barren mares. *J Reprod Fert Suppl.* 35:Abstract 695.
20. Shideler RK, Squires EL, Voss JL, Eikenberry DJ, Pickett BW (1982): Progestagen therapy of ovariectomized pregnant mares. *J Reprod Fert Suppl.* 32:459-464.
21. Shoemaker CF, Squires EL, Shideler RK (1989): Safety of altrenogest in pregnant mares and on health and development of offspring. *Equine Vet Sci.* 9: 69-76.
22. Squires EL, Ginther OJ (1975): Collection technique and progesterone concentration of ovarian and uterine venous blood in mares. *J. Anim Sci.* 40:275-281.
23. Thorburn GD (1993): A speculative review of parturition in the mare. *Equine Vet J Suppl.* 14:41-49.
24. Urwin VE, Allen WR (1982): Pituitary and chorionic gonadotrophic control of ovarian function during early pregnancy in equids. *J Reprod Fert Suppl.* 32:371-381.
25. Willmann C, Koblishke P, Hoffmann B, Schuler G, Aurich C (2009): Effects of altrenogest treatment of early pregnant mares on pregnancy rate, conceptus development and plasma progesterone concentration. *Reprod Dom Anim* 44:Suppl 3:79.
26. Woods GL, Baker CB, Hillman RB, Schlafer DH (1985): Recent studies relating to early embryonic death in the mare. *Equine Vet J Suppl.* 3:104-107.

## High risk pregnancy in the mare - practical implications for the practitioner

**Sara K. Lyle\***

Department of Veterinary Clinical Sciences, School of Veterinary Medicine, Louisiana State University, Baton Rouge, LA (USA)

### Introduction

A variety of problems occur during late pregnancies that increase the risk of fetal loss or poor neonatal survival. Additionally, situations arise where the pregnancy must be terminated in order to save the mare's life. Conditions that produce a high risk to pregnancy can be reproductive or non-reproductive, and can be pre-existing or arise during gestation.

### Reproductive causes of high risk pregnancy

Abnormalities of the umbilical cord – Umbilical cords that are excessively long (> 70 cm) have been associated with an increased incidence of umbilical cord torsion, entrapment around the trunk or extremities, and long cord/cervical pole ischemia disorder, all of which cause fetal death. The incidence of long cords appears to be increasing; perhaps selection for athletic performance has simultaneously selected for genes controlling cord length in certain populations (Smith *et al.* 2003). Although less common, excessively short umbilical cords have been associated with premature rupture of the cord during delivery and fetal asphyxiation. Urachal occlusion has been observed to cause bladder distension and an enlarged abdomen, leading to dystocia, and is also thought to be a cause of patent urachus in the neonate.

Fetal malformations – The incidence of equine fetal monsters is 3 to 7.6 % of all pregnancies, and 8.5 to 10 % of abortions. Schistosomas reflexi, torticollis of the head and neck, scoliosis, and limb contracture are frequently the cause of dystocia in the mare. The cause of these errors in development is unknown. Abortion can occur at any time during gestation. Dystocia is a common result with fetuses surviving to term. A plausible theory for these malformations is inadequate uterine space for fetal mobility, such as is seen with posterior or transverse presentations, and twin pregnancies. If delivered alive, many of these foals can regain flexibility as they grow. These defects are not considered heritable and prognosis for future reproduction is mainly influenced by the severity of a resultant dystocia.

Hydrops allantois and hydrops amnii – Hydrops allantois (hydrallantois) is the rare abnormal accumulation of allantoic fluid (40 to 220 l). These mares have excessive abdominal enlargement of a slow or rapid onset, are reluctant to walk or lie down, and have decreased food intake and fecal output, ventral midline edema is variable and predisposes the mare to ventral midline rupture. The fetus is not palpable per rectum and the uterus is large, fluid-filled, and protrudes above the pelvic brim. If  $\geq$  2-4 weeks until delivery, elective termination of pregnancy is often recommended in order to save the mare. If close to term, then partial drainage can be attempted, but neonatal survival is poor. Retained placenta, metritis, laminitis, and delayed involution are common sequelae. Abnormalities of

---

\* slyle@lsu.edu

the fetus or placenta have been suggested, but there is no conclusive theory on its etiology. Hydrops amnii (hydramnios) is the excessive accumulation of amniotic fluid. The degree of fluid accumulation is not as great as with hydrallantois. It has been seen with malformed fetuses and normal appearing fetuses. Because hydramnios is rarer than hydrallantois, less is known about its potential etiology. A recent report described conservative management of a case of hydrops amnii resulting in a small term live foal and live mare (Christensen *et al.* 2006).

Placentitis – Bacterial or fungal infection of the placenta leads to placentitis. Most cases result from an ascending infection through the cervix; the distribution of the lesions extends from the cervical star. A unique type of placentitis due to *Crossiella equi* has lesions radiating from the ventral aspect of the base of one horn. Mares with placentitis usually have premature development of the udder, with or without vaginal discharge. Therapy includes antimicrobial agents (trimethoprim-sulfas, ceftiofur), anti-inflammatory agents (flunixin meglumine, pentoxifylline), and tocolytic agents (altrenogest). In utero stress due to infection appears to increase neonatal survival; however, these foals may have poor postnatal growth rates, incomplete ossification of the cuboidal bones, in utero sepsis leading to hypopyon and pneumonia. Nursing care can be expensive, and the foal may end up with a poor prognosis as an athlete.

Twin pregnancy – The mare's uterus is rarely able to support the growth and nutritional demands of two fetuses. There is inadequate endometrial surface area to allow each fetus to grow to the size of a comparable singleton. In mares that carry twins beyond the 1<sup>st</sup> trimester 64.5 % abort or deliver two dead foals, 21 % deliver a single live foal, and 14.5 % deliver both twins alive. However, neonatal survivability beyond two weeks for any twin is extremely low. Mares with twins frequently experience dystocia, retained placenta, and delayed interval to next conception. Given these statistics, it is best to reduce twins early in gestation. Manual crush (<16 days), transvaginal ultrasonographically guided allantocentesis (day 40-65), transabdominal craniocervical dislocation (day 60-110) and transabdominal ultrasonographically guided cardiac puncture (day 115-130) are options for twin reduction (Wolfsdorf 2006). When twins are diagnosed in the last half of gestation, little can be done. Supplementation with altrenogest may help delay abortion or delivery, allowing for continued in utero development.

Uterine torsion – Uterine torsion should always be considered as a cause of colic in a mare during the last trimester of pregnancy. Fifty percent are diagnosed at parturition, but are responsible for only 5-10 % of dystocias. Torsions range from 180-540°, clockwise or counterclockwise; the greater the torsion, the more severe the pain. Diagnosis is by rectal examination of the broad ligaments, since the majority of uterine torsions are cranial to the cervix. Entrapments of small colon, large colon, or small intestines can occur, which significantly increase the severity of pain. The method used to correct uterine torsion will depend on the stage of gestation when the condition is diagnosed. If at term, and the torsion is < 270° and the mare is tractable, manual rotation through the cervix can be attempted. When the condition is diagnosed during the last trimester, the options for correction are laparotomy (standing flank or ventral midline) or rolling in the anesthetized mare. Prognosis for survival of mares overall is good (84 %) and is improved when < 320 d. Method of correction was not significantly associated with survival. Foal survival was 72 % when the torsion occurred at < 320 days gestation, but was only 32 % when torsion occurred at ≥ 320 days. Standing flank laparotomy had significantly improved foal survival compared with ventral midline laparotomy (Chaney *et al.* 2007).

Prolonged gestation – Prolonged gestation is not an uncommon occurrence due to the high variability in normal gestation length in the mare. In the majority of cases placental insufficiency causes in utero growth retardation leading to a delay in maturation of the fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPAA). Until the fetal HPAA is mature, the endocrinological events leading to parturition are delayed. These foals are small for their gestational age and the chorioallantois is thin due to hypoplasia or aplasia of the microvilli. Milk electrolyte concentrations are currently the best method available to assess fetal maturity. Unless the electrolyte concentrations indicate a mature fetus (calcium >10 mmol or 400 ppm) and K<sup>+</sup> ( $\geq 35$  mmol/L) is greater than Na<sup>+</sup> ( $\leq 30$  mmol/L), avoid the temptation to induce parturition. Early induction usually results in a dysmature fetus that requires nursing care. An exception to this scenario is endophyte-infected fescue (*Neotyphodium coenophialum*) ingestion during gestation. The fetus continues to grow in size but the HPAA fails to mature. Abortion, stillbirth, prolonged gestation, dystocia, thickened placenta, premature placental separation, agalactia, increased mare mortality and weak foals result. Remove mares from the fescue pasture at 300 days of gestation or treat affected mares with a dopamine antagonist such as domperidone.

### **Non-reproductive causes of high risk pregnancy**

Ventral ruptures and abdominal wall ruptures – A defect in the prepubic tendon or ventral abdominal muscles is a relatively uncommon occurrence in the horse, but has dire consequences. It can be seen in older physically unfit mares, or in mares with abnormal pregnancies (twins, hydrops). The owner should decide whether survival of the mare or of the foal is most important. If survival of the mare is the goal, then parturition can be induced and assisted (ineffective abdominal contractions are common). If the foal is the priority and the rupture is incomplete, the mare can be managed with stall confinement, abdominal supports, analgesics, anti-inflammatory agents, and a low bulk diet. As soon as milk electrolyte concentrations indicate fetal maturity, parturition can be induced and assisted. A recent historical report comparing interventional management (induction or cesarean section) with conservative management found that foal survival was significantly improved with conservative management, and there was no difference in survival of the mare with type of management (Ross *et al.* 2008). Most of these mares are unable to carry a future pregnancy to term. Surgical repair has been attempted in a few cases of incomplete rupture, and some were able to carry a pregnancy to term, but this is the exception rather than the rule. In breeds allowing embryo transfer or other assisted reproductive technologies, pregnancies can be obtained in the future.

Reduced pelvic diameter – Pelvic fractures that have healed with exuberant callus formation are the most common cause of space-occupying lesions in the pelvic canal.

Gastrointestinal disease – Colics requiring surgical intervention or producing endotoxemia put the pregnancy at risk. Any pregnant mare not responding quickly to medical management should be closely monitored; early institution of anti-endotoxic therapy and progestagen supplementation may avoid abortion or fetal death. If exploratory laparotomy of a late gestation mare is necessary, altrenogest and flunixin meglumine should be begun prior to surgery. Post-operatively, the health of the fetoplacental unit should be monitored daily by measuring fetal heart rate and the combined thickness of the uterus and placenta (CTUP).

Respiratory disease – Mares with upper airway obstruction or chronic obstructive pulmonary disease may have inadequate maternal hemoglobin oxygenation, which can lead to fetal hypoxia. For

obstructive lesions, a permanent tracheostomy is effective; however, assistance should be available at delivery due to an ineffective abdominal press. Oral clenbuterol is effective for mares with COPD and episodes of distress. Although it is doubtful the dosage of clenbuterol for COPD would interfere with parturition, treatment is usually discontinued when the mare appears close to parturition.

### **Monitoring of the high risk pregnancy**

Transabdominal ultrasonography is extremely useful for assessing fetal heart rate (FHR), fetal activity, fetal position, character and depth of fetal fluids, and uteroplacental thickness and integrity. Baseline fetal heart rates in the last weeks of pregnancy are 60-75 bpm, with a range of 40-250 bpm. Sustained low or high FHRs are cause for alarm. Transrectal ultrasonography is used to evaluate the uteroplacental unit: measurement is made of the CTUP. Finding a CTUP >8mm during the 9<sup>th</sup> month, >10mm during the 10<sup>th</sup> month, and >12mm after day 330 signals that placental failure and abortion may occur (Bucca *et al.* 2005).

Several hormones are useful to monitor during high risk pregnancies. Progesterone (total progestagens) is commonly measured in pregnant mares, although single samples are probably not as informative as serial samples. Precocious increases in progestagens prior to day 315 may be seen with placentitis. Acute declines in progestagens are associated with fetal demise and impending abortion (Ousey 2006). Estrone sulfate is used to monitor fetal well-being, but it is not sensitive in detecting early stages of placentitis. Relaxin is produced by the placenta, and has been found to be decreased in mares with placentitis or signs of endophyte-infected fescue toxicosis, but is not commercially available (Bucca *et al.* 2005).

### **Therapeutics for the high risk pregnancy**

The exact list of therapeutic agents needed for an individual mare will vary depending on the reason for the high risk status. However, a few agents are commonly used in many high risk mares: altrenogest, flunixin meglumine, pentoxifylline, and antibiotics. To provide supplemental progestagen support, the usual dosage of altrenogest is 0.044 mg/kg po q24h. In high risk mares, increasing the dosage to 0.088 mg/kg q24h is thought to provide tocolytic activity (decreased uterine contractions). Injectable clenbuterol is a potent tocolytic agent, but is not available in the U.S.. Debate exists whether oral clenbuterol (200 µg/kg) produces significant reduction in uterine contractions. Flunixin meglumine, a cyclooxygenase inhibitor, prevents the production of prostaglandins stimulated by endotoxemia. It must be given very early in endotoxemia to avoid luteolysis, which in early pregnancy would lead to abortion. Later in pregnancy, endotoxemia can directly compromise the fetoplacental unit, resulting in abortion. Pentoxifylline (8.5 mg/kg po q12h), thought to have anti-inflammatory cytokine activity, crosses the equine placenta and in combination with other therapeutic agents (antibiotics, progestagens, and flunixin meglumine) appears to delay pre-term delivery in cases of placentitis. Vulvar discharges from mares with suspected placentitis are typically contaminated with commensal microflora making isolation of the causative organism difficult. Broad-spectrum antibiotics (trimethoprim sulfa, ceftiofur, or penicillin and gentamicin) are indicated in these instances (Ousey 2006; Macpherson 2006).

## Summary

Many circumstances can lead to high risk pregnancy in the mare. Prompt identification of the nature of the situation is crucial to instituting the appropriate therapy to avoid loss of fetal or maternal life. Unfortunately in many cases an outcome of live mare and live foal is not possible despite the appropriate diagnosis and treatment. Careful client education and communication is necessary to help guide the owner through the decision making process of treatment options.

## Literatur

1. Smith KC, Blunden AS, Whitwell KE, Dunn KA, Wales AD (2003): A survey of equine abortion, stillbirth and neonatal death in the UK from 1988 to 1997. *Equine Vet J.* 35:496-501.
2. Christensen BW, Troedsson MHT, Murchie TA, Pozor MA, Macpherson ML, Estrada AH, Carrillo NA, Mackay RJ, Roberts GD, Langlois J (2006): Management of hydrops amnion in a mare resulting in birth of a live foal. *Journal of the American Veterinary Medical Association.* 228:1228-1233.
3. Wolfsdorf KE (2006): Management of Postfixation Twins in Mares. *Veterinary Clinics of North America - Equine Practice.* 22:713-725.
4. Chaney KP, Holcombe SJ, LeBlanc MM, Hauptman JG, Embertson RM, Mueller PO, Beard WL (2007): The effect of uterine torsion on mare and foal survival: a retrospective study, 1985–2005. *Equine Vet J.* 39:33-6.
5. Ross J, Palmer JE, Wilkins PA (2008): Body wall tears during late pregnancy in mares: 13 cases (1995-2006). *J Am Vet Med Assoc.* 232:257-61.
6. Bucca S, Fogarty U, Collins A, Small V (2005): Assessment of feto-placental well-being in the mare from mid- gestation to term: Transrectal and transabdominal ultrasonographic features. *Theriogenology.* 64:542-557.
7. Ousey JC (2006): Hormone profiles and treatments in the late pregnant mare. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 22:727-47.
8. Macpherson ML (2006): Diagnosis and treatment of equine placentitis. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 22:763-76.



## Management of equine dystocia in a referral hospital

### B. Woodie\*

Rood & Riddle Equine Hospital, Lexington Kentucky (USA)

The incidence of equine dystocia is less than 10 % for all breeds and is approximately 5 % for thoroughbreds. Miniature horses and draft breeds tend to have a higher incidence compared to other breeds. Young primiparous mares are more likely to experience difficulty in parturition compared to older, multiparous mares. Normal parturition is completed in approximately 15 minutes from the rupture of the chorioallantois (stage II of labor). Equine dystocia is always an emergency due to the potential for life threatening complications for the mare and foal. Time is extremely important because foal survival decreases significantly when Stage II of labor exceeds 45 minutes.

The goal in dealing with a dystocia is to have a live, healthy foal and a reproductively sound mare. Central Kentucky is unique compared to most parts of the United States with respect to the number of breeding farms that are in close proximity to referral hospitals. These farms have experienced, competent people managing the foaling mares. They are quick to recognize a problem and do not delay in bringing the mare to the hospital. Often times the referring veterinarian is only involved via the telephone (ie they do not waste time to go look at the mare to determine that she needs to go to the hospital). As soon as the farm realizes the foaling process is not progressing normally they call the hospital and transport the mare to the hospital. Most of the farms are very close to the hospital and are able to arrive in a matter of minutes. Therefore it is important that the "dystocia team" is able to arrive quickly (within 10-20 minutes). The following description is how our hospital handles equine dystocias. As soon as the call is received by the hospital the dystocia team is notified. During foaling season the anesthesia machine, anesthesia cart, surgery table and caesarean section instruments are prepared for immediate use before the interns leave for the day since dystocia cases often arrive after hours. The ICU supervisors have carts that house the equipment and resuscitation materials that will be needed. In our hospital the dystocia team consists of a surgeon, an assistant surgeon (intern), anesthetist (intern), operating room technician (intern), medicine clinician, intern on the medicine service, resident intern, and at least one ICU supervisor. All of these people have different job assignments and everyone is working together as a team to handle the case as efficiently as possible. There are always multiple things happening at the same time. As soon as the mare walks into the hospital her mouth is rinsed, her tail is wrapped, and she is prepped for an intravenous catheter while being walked into the induction/recovery stall. She is sedated and then anesthesia is induced by administering ketamine and diazepam. We will rarely attempt assisted vaginal delivery since it is most often an unwise use of time in our situation. Once the mare is under anesthesia she is intubated and placed on inhalation anesthesia while her hindquarters are being hoisted. The surgeon will assess fetal status and position. While this is happening the mare is being prepped for a caesarean section. Most often we are able to use controlled vaginal delivery to deliver the foal. During the controlled vaginal delivery (CVD) process someone is keeping time. Time is always a factor and if the foal is alive and is not able to be delivered within 15 minutes then a caesarean section is recommended.

---

\* bwoodie@roodandriddle.com

There are multiple ways to resolve the dystocia depending on the foals' size and position. Most often the foal will be repelled to facilitate repositioning. Since the mare is under anesthesia she will not be straining and by elevating her hind quarters it allows for easier manipulation of the foal. The forefeet and muzzle will be exteriorized. Straps will be placed on the forelimbs to help deliver the foal. A copious amount of lubricant is essential. Once the foal is in position to be delivered the mare will be lowered and the foal will be delivered. Once the foal is delivered a clamp will be placed on the umbilical cord and the cord will be transected. The foal will be placed in sternal recumbency on a foal bed and the neonatal team will take over resuscitation of the foal so that the surgeon can concentrate on the mare. The foal will be prepped for an intravenous catheter, a nasotracheal tube is placed and the foal is started on oxygen. The foal is transported to ICU once it is stabilized. While the neonatal team is working with the foal the surgeon is evaluating the mare's reproductive tract and the placenta is removed if possible. If the placenta cannot be removed then it is wrapped up with roll gauze. The mare is then hoisted onto a thick foal pad for recovery. The recovery stall floor is hosed and dried so that the floor is not slippery. If successful delivery of the foal is not possible within 15 minutes of attempted CVD then a caesarean section is recommended. Often a caesarean section is recommended earlier if an abnormality is palpated that would preclude safe CVD.

Once the decision is made to proceed with a caesarean section the mare is transferred to a surgery table and then the sterile prep of the ventral abdomen is completed. The surgery room is being set up while the surgeon and assistant surgery are scrubbing for surgery. The goal is to deliver the foal within 20 minutes of making the decision for a caesarean section. The ventral abdomen is draped and a ventral midline incision is made from caudal to the umbilicus to the xiphoid. The uterine horn containing the hind limbs is exteriorized and an incision is made through the uterine wall and chorioallantois. If the hind limbs are not located in one of the uterine horns then an incision will be made in the uterine body. Abdominal contamination is always a concern when this is performed. Once the foal is removed from the uterus the chorioallantois is separated from the endometrium for 3 to 4cm along the incised edge of the uterine wall. It may be possible to remove the entire placenta but most often it is well adhered. The incised edge of the uterine wall will bleed profusely. A continuous suture line is placed for hemostasis and individual vessels can be ligated if necessary. The uterus should be closed in two layers using absorbable suture material in an inverting pattern. The abdomen is then explored, lavaged, and an abdominal drain can be placed if post operative lavage is warranted.

In cases where the foal is dead and controlled vaginal delivery is not successful then a caesarean section or a fetotomy is indicated. Financial constraints may preclude a caesarean section making a fetotomy the only option. It is the author's opinion that the experience level of the clinician performing the fetotomy is very important to the success of that procedure. A partial fetotomy can be used to "debulk" a dead foal prior to caesarean section.

In conclusion, it is paramount that the horse owners, farm personnel, referring veterinarians and referral hospitals be prepared in advance and have a plan as to how to handle a dystocia.

## Some aspects of peripartum, neonate and foal heat in minipony mares

**Adriana P. Neves<sup>\*1</sup>, Ivan C.B. Filho<sup>2</sup>, Caroline A. Wolf<sup>2</sup>, Fabiana S. Castro<sup>2</sup>, Gabriela Richter<sup>2</sup>, Felipe F. Motta<sup>2</sup>, Gabriel M. Davolli<sup>2</sup>, Giovani C. Camozzato<sup>2</sup>, Gustavo F. Agne<sup>2</sup>, Ricardo M. Gregory<sup>2</sup>, Rodrigo C. Mattos<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>UNIPAMPA- Universidade Federal do Pampa (Brazil); <sup>2</sup>REPROLAB -UFRGS - Faculdade de Veterinária (Brazil)

### Introduction

Interest in miniature ponies/horses has grown during the last 10 years. The miniature horse industry has registered more than 100.000 horses throughout the world. It has been stated that miniature horses can not be seen as a smaller version of larger breeds, due to years of breeding selection and unique physiological and metabolic demands (Frankeny 2003). Studies in miniature mares have fundamental and practical importance for formulating and testing hypothesis of physiological events, allowing precise diagnosis and treatments in reproductive practice. Although there are a few clinical reports in miniature mares (Judd 1994; Tibary 2004), detailed scientific studies were only performed recently on follicular, luteal, and endometrial dynamics (Gastal *et al.* 2008) and endocrinology (Ginther *et al.* 2008) during the estrous cycle. The physiological aspects of the peri-partum and neonatal period are well studied in the Thoroughbred breed (Koterba *et al.* 1990; Kurtz Filho 1995). However, in the miniature pony breeds, in which usually parturition occurs unattended in the fields, most of these parameters are unknown. The aim of this study was to establish some physiological parameters of mares and foals during the peri-partal period, allowing to differentiate from abnormal or pathological situations.

### Material and methods

9 mares of the Brazilian pony breed were used with an average age of 7.5 years. Mares were kept in small paddocks in groups of 3 when they showed signs of impending parturition and gave birth under surveillance. Since the day of last ovulation was known, length of gestation was one of the parameters investigated. Furthermore, the following periods of time were recorded: deliverance of placenta, umbilical cord rupture, standing of the neonate, first suckling reflex, first nursing of the foal, meconium elimination. Height and weight of the foals were measured the day following birth. Mares were also palpated and ultrasound scanned from the day following parturition to the 6<sup>th</sup> day after the second postpartum ovulation in order to record follicular development and the onset and duration of foal heat.

### Results and Discussion

From the 9 parturitions expected, 7 mares had live foals, and 2 dystocias (28.5 %) with dead foals. All births occurred during the night, between 01:17 and 04:50 AM. Umbilical cord took  $3.2 \pm 2.28$  min to rupture, and the placentae were delivered mostly  $34.2 \pm 6.26$  min after parturition, weighing an

---

\* adripneves@yahoo.com.br

average of  $1.36 \pm 0.14$  kg. The foals stood up in  $19.2 \pm 9.86$  min and showed a suckling reflex in  $13.8 \pm 9.78$  min. First nursing occurred at  $69.6 \pm 36.88$  min and meconium elimination at  $73 \pm 50.53$  min after birth. Foals mean height was  $58.5 \pm 5.07$  cm and weight  $14.76 \pm 12.13$  kg. Most of these data show a significant difference when compared with those found by Koterba *et al.* (1990) and Kurtz Filho (1995), in the Thoroughbred breed, which could be expected considering the much smaller size and weight of the animals involved. Nevertheless, the minipony mares showed a delay in the expected date for foal heat with the first postpartum ovulation occurring  $18.57 \pm 9.86$  days after parturition. This agrees with the data of previous studies of the author with minipony mares (Neves *et al.* 2000) with the first postpartum ovulation occurring  $26.57 \pm 6.47$  days after parturition. However, such a delay is not commonly seen in normal size mares (Malschitzky *et al.* 2001; Blanchard *et al.* 2002). Two of the mares showed postpartum anoestrus, one after dystocia and one after the first postpartum ovulation.

## Conclusions

Most of the findings show a strong difference from data existing for normal sized mares. However, more studies are necessary to assess all parameters concerning foals and the mares' puerperium in minipony breeds.

## Literature

1. Blanchard TL, Brinsko SP, Rigby SL (2002): Effects of deslorelin or hCG administration on reproductive performance in first postpartum estrus mares. *Theriogenology*. 1:165-169.
2. Frankeny RL (2003): *Miniature horses, a veterinary guide for owners and breeders*. North Pomfret, VT: Trafalgar Square Publishing.
3. Gastal EL, Neves AP, Mattos RC, Petrucci BPL, Gastal MO, Ginther OJ (2008): Miniature ponies: 1. Follicular, luteal, and endometrial dynamics during the oestrous cycle. *Reprod Fertil Dev*. 20:376-385.
4. Ginther OJ, Beg MA, Neves AP, Mattos RC, Petrucci BPL, Gastal MO, *et al.* (2008): Miniature ponies: 2. Endocrinology of the oestrous cycle. *Reprod Fertil Dev*. 20:386-390.
5. Judd RC (1994): A practitioner's approach to reproductive problems in miniature mares. *Equine Pract*. 16:9-14.
6. Koterba AM, Drummond WH, Kosch PC: *Equine clinical neonatology*. Lea & Febiger, Philadelphia, p.55-70.
7. Kurtz Filho M (1995): Aspectos fisiológicos da égua e do potro recém-nascido. Dissertação de mestrado. Santa Maria, Mestrado em Medicina Veterinária, UFSM.
8. Malschitzky E, Schilela A, Meirelles LS, Mattos ALG, Gregory RM, Mattos RC. Artificial photoperiod in pregnant mares and its effect on pregnancy length and postpartum reproductive performance. *Pferdeheilkunde* 2001; 17:6, 565-569.
9. Marcella KL (1992): General care of miniature horses. Part 1. *Equine Pract*. 14:25-28.
10. Neves AP, Becker AO, Möller G, Brito ELR, Trein CR, Gregory RM, Mattos RC (2000): Parámetros reproductivos en yeguas de la raza brasileña de poneys. In: I Congreso de Medicina Equina - Asociación Argentina de Veterinarios de Equinos, 2000, Buenos Aires.
11. Tibary A (2004): Reproductive patterns in donkeys and miniature horses. *Proceedings North American Veterinary Conference. Large Animal*. 18:231-233.

## Cytologic and angiogenic aspects of uterine involution in the post-partum mare

Ricardo Agrícola<sup>1</sup>, Pedro Pessa<sup>2</sup>, Marta I. Pereira<sup>3</sup>, José A. S. Medeiros<sup>3</sup>, Graça Ferreira-Dias<sup>\*4</sup>

<sup>1</sup>Coudelaria Nacional, Vale de Santarém (Portugal); <sup>2</sup>Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra (Portugal); <sup>3</sup>Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra (Portugal);

<sup>4</sup>C.I.I.S.A., Faculdade de Medicina Veterinária, (TULisbon), Av. Universidade Técnica, Lisboa (Portugal)

### Abstract

The objective of the present work was to evaluate ovarian kinetics and uterine morphology and dynamics, in order to get a better understanding of the equine endometrium and uterine involution in the post-partum period in the Lusitano mare. This was achieved by assessing (i) the diameter of the uterine body and uterine horns; (ii) ovarian structures; and (iii) cervical dilation. Additionally, (iv) histology, (v) cytology and (vi) cell proliferation and microvascularization of the endometria on days 14 and 22 post-partum (pp) were evaluated. Uterine horns and cervical diameters decreased and uterine histology and cytology improved by day 22 pp. Nevertheless, no changes in endometrial cell proliferation or microvascularization were noted, suggesting a coordination of non-vascular and vascular tissular involution in the post-partum equine uterus. The present findings appear to show a more advanced endometrial regression on day 22 pp, which might provide a better environment for embryo survival in the Lusitano mare.

### Introduction

The mare is unique since its ovulation occurs soon after parturition, at the first post-partum estrus (foal heat), when uterine involution has yet to be completed (Ginther 1992; Katila & Reilas 2001). Traditionally, the Lusitano horse breeding system has considered foal heat as the starting point for breeding, even though fertility is lower since only about 40 % of the inseminations at this time result in a live foal.

In the mare, during the estrous cycle, endometrial tissue undergoes growth and regression, both of which are dependent on physiologic angiogenesis (Ferreira-Dias *et al.* 2001). However, it is soon after parturition that endometrial tissue involution is crucial for the resumption of uterine function. Whenever a non-physiologic delay in glandular involution occurs, reflected in a persistent secretory morphology in mares with puerperium disturbances, it results in endometrial impairment for sustaining a new pregnancy (Steiger *et al.* 2001). Nevertheless, there is no practical method at present to determine the readiness of mares for breeding during the foal heat (Katila & Reilas 2001). In order to get a better understanding of the equine endometrium and uterine involution in the post-partum period, we evaluated ovarian kinetics, uterine morphology and dynamics, and cervical dilation, as well as the histology, cytology, cell proliferation and microvasculature of post-partum endometria, in the mare.

---

\* gmlfdias@fmv.utl.pt

## Materials and Methods

This study was performed on ten 6 to 9 year-old post-partum Lusitano mares from the “National Stud Farm” (Coudelaria Nacional) that were randomly assigned to the study during the reproductive season. All mares foaled with no complications and the placenta was delivered naturally. Since foal heat starts around 7 to 9 days pp, and lasts on average for 6 days (Ginther 1992), endometrial biopsies were taken on day 14 pp, around the time the blastocyst might arrive in the uterus, and on day 22 pp. Gynecological ultrasonography was performed by the transrectal route (240 Parus Vet; Pie Medical) following standard procedures. Ovarian structures and the diameters of the uterine body and uterine horns were recorded. Cervical dilation was determined by the capacity to insert two or more fingers in the cervix (Ginther 1992).

Endometrial cytology was obtained with a double guarded uterine swab (IMV Technologies, L’Aigle, France). Cells were air fixed on a glass slide and stained with Diff-Quik (American Scientific Products, McGaw Park, IL, USA). Cytologic interpretation was based on the observation of 10 randomly chosen microscopy fields at 400x. After swab collection, a uterine biopsy from the uterine horns was performed, through the cervix, with specific biopsy forceps. For microvascularization and immunohistochemistry studies, endometrial tissues were fixed in 10 % buffered formaldehyde, and processed for further paraffin embedding.

Blood vessel walls were marked on endometrial histological sections with Periodic Acid Schiff reagent (PAS; Sigma). Microvascular areas and vessel count were determined (Ferreira-Dias *et al.* 2001). To identify cell proliferation, a monoclonal mouse anti-proliferating cell nuclear antigen (PCNA; clone PC-10; Dako, Glostrup, Denmark), diluted 1:100 in Tris-buffered saline, was used, as described for equine luteal and endometrial tissue (Roberto da Costa *et al.* 2005; Roberto da Costa *et al.* 2007). A qualitative light microscopy analysis of cells expressing PCNA was performed by two people, who were blinded to mares’ identification and sample collection date. According to staining intensity, biopsies were classified as “not stained” (score 1) to “strongly stained” (score 5), in 10 fields chosen at random (Roberto da Costa *et al.* 2005). Data were statistically evaluated by a one-way ANOVA. Whenever  $p < 0.05$  a Scheffé *F*-test was performed (Statistic for Windows, Statsoft Inc., 1995, Tulsa, OK, USA).

## Results

Ovarian size and uterine body diameters did not change throughout the experiment ( $p > 0.05$ ). However, the diameters of previously gravid horns decreased from  $37.8 \pm 1.1$  mm, on day 14, to  $28.2 \pm 1.3$  cm, on day 22 pp ( $p < 0.0001$ ). The cervix also presented a reduction in diameter from day 14 pp (2.6 fingers  $\pm 0.22$ ) to day 22 pp ( $1.4 \pm 0.16$ ) ( $p < 0.001$ ). The presence of luteal structures was detected on 60 % of the mares on day 14 pp (30 % in the right ovary and 30 % in the left ovary). On day 22 pp, a further 30 % of mares showed a corpus luteum (CL) on the right ovary. Among the 60 % of mares that had shown a CL on day 14 pp, 30 % of them still presented it on day 22 pp. Thus, in this study, 60 % of the mares ovulated before day 14 pp, 30 % between day 14 and 22 pp, while only 10 % did not ovulate at all.

Histological observations of the endometria showed a marked reduction in erythrocytes (RBC), siderophages and neutrophils (PMN) by day 22 pp (Table 1). Lymphocytic infiltration was present in 30 % of the biopsies taken on both days. By the end of the study, all mares presented endometrial glands of pre-gravid size; inflammatory cell infiltration with PMN was absent, while lymphocyte infiltration was reduced (Table 1). Cytologic exam also revealed the presence of RBC in all uteri on

day 14 pp, decreasing to 40 % of uteri by day 22 pp. On day 14 pp, 30 % of the mares had more than 1 PMN in the microscopic field, but by day 22 pp, this was present in only 10 % of them.

Even though a 1.7 fold increase in endometrial microvascular area was observed from day 14 to day 22 pp, no significant difference was found either for microvascular area or for blood vessel count (Fig. 1A and B). Also, cell proliferation in the equine endometrium, evaluated with PCNA, was similar between day 14 pp ( $3.37 \pm 0.08$ ) and day 22 pp ( $3.15 \pm 0.15$ ). A high mitotic rate was mainly found on epithelial cells, endometrial glands and to a lesser extent on inflammatory and stromal cells (Fig. 2).

## Discussion

In the present study, 60 % of the Lusitano mares ovulated before day 14 pp and 30 % of them between days 14 and 22 pp, while 10 % did not ovulate throughout the experiment. However, the cause for the lack of post-partum ovulation in 10 % of the mares was not determined. In contrast, in Lipizzaner mares, only about 5 % failed to ovulate in the early post partum period due to lactational anestrus (Heidler *et al.* 2004).

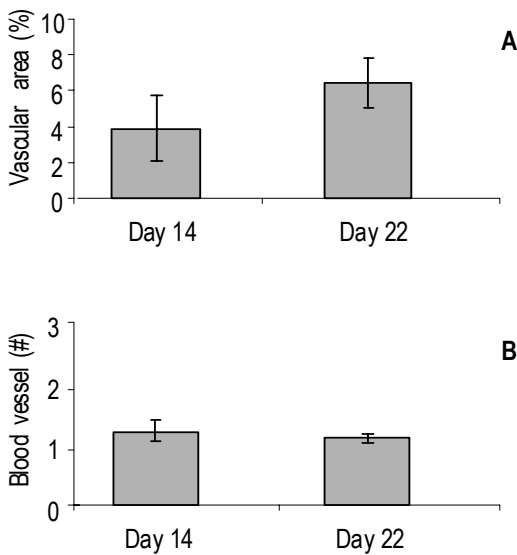
There was a marked reduction on the mean diameter of the previously gravid uterine horn and cervix from day 14 to 22 pp, when it reached a similar size to the other uterine horn. In agreement with other light horse breeds, (McKinnon *et al.* 1988; Sertich & Watson 1992), Lusitano mares showed uterine involution by day 22 pp, on the basis of the measurement of uterine horns and cervical diameters. In the Lusitano mares studied, the mean pre-gravid uterine horn diameter appeared to be comparatively smaller than that found in other breeds (McKinnon *et al.* 1988; Gündüz *et al.* 2008). These discrepancies may be due to differences among breeds. The mean diameter of the previously gravid horn has been negatively correlated with morphometric measures of endometrial histoarchitecture (Blanchard *et al.* 1991). Nevertheless, in another study, no correlation between endometrial cellular regeneration and uterine involution (i.e. uterine size, contractility, etc.) was observed at early post-partum stages (day 9 pp) (Steiger *et al.* 2002).

The presence of siderophages and RBC is a common finding in the post-partum endometrium, and may last for over two weeks, which is in agreement with the present study (Katila 1988). Infiltration of the endometrium by inflammatory cells, such as PMN, has been observed in cytologic exams in about one third of post-partum mares (Katila *et al.* 1988). The physiologic proliferative activity and endometrial glandular condition in the post-partum endometrium is also very important for determining the success of insemination (Steiger *et al.* 2001). In the present study, 70 % of the endometrial glands were dilated on day 14 pp, but by day 22 pp all had returned to normal estrous cycle size. Nevertheless, a more rapid glandular involution, achieved by day 15 pp, has been reported (Katila 1988). A high PCNA staining was expressed in endometrial glands on both collection days. Intense cell proliferation in endometrial glands on day 6 pp, which increased in the second week pp, has been reported (Steiger *et al.* 2001; Jischa *et al.* 2008). In the present study, endometrial microvascular density and blood vessel count did not differ between days 14 and 22 pp. In a previous study in the mare, also no vascular density changes were observed in the endometrium throughout the estrous cycle, suggesting coordination between vascular and non-vascular tissues growth and regression (Ferreira-Dias *et al.* 2001). Therefore, non-vascular and vascular tissular involution in equine endometria during post-partum might also be coordinated, since no changes in either microvascular density or cell proliferation were observed. To the best of our knowledge, this is the first study that relates microvascularization to cell proliferation, histology, cytology and utero-ovarian dynamics in the post-partum endometrium in the mare. These data appear to suggest a more

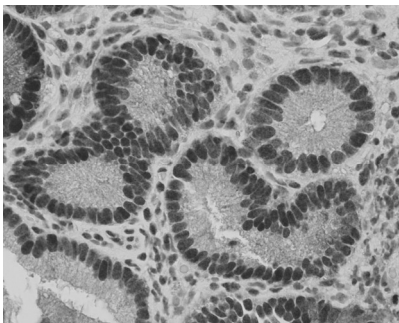
advanced endometrial regression on day 22 pp than on day 14 pp, which might provide a better environment for embryo survival in the Lusitano mare. Previous work has also shown that, when ovulation occurs after day 15 pp, the uterus provides a better fertilization environment (McKinnon *et al.* 1988). However, further studies should be carried out in the Lusitano mare to better elucidate ovarian and uterine dynamics in the post-partum period with a possible impact on reproductive efficiency.

**Table 1:** Histological observations of equine endometrial collected on days 14 and 22 pp

Observations	Day 14 pp % of mares	Day 22 pp % of mares
Siderophages	100	70
Dilation of glands	70	0
Lymphocytes	30	30
PMN	40	0
Pre-gravid size endometrial glands	0	100



**Fig. 1:** Microvascular areas (A) and blood vessel count (B) in equine endometria obtained on days 14 and 22 post partum. Values are means  $\pm$  SEM



**Fig. 2:** PCNA staining of glandular and stromal cells in the post partum equine endometrium



## References

1. Blanchard TL, Varner DD, Brinsko SP, Quirk K, Rugila JN, Boehnke L (1991): Effects of ecobolic agents on measurements of uterine involution in the mare.. *Theriogenology* 36( 4):559-571.
2. Ferreira-Dias G, Serrão PM, Costa Durão J, Robalo Silva J (2001): Microvascular development and growth of uterine tissue during the estrous cycle in mares. *Am J Vet Res* 62 (4):526-530.
3. Ginther OJ (1992): Parturition, puerperium and puberty. In: *Reproductive Biology of the Mare — Basic and Applied Aspects*. Equiservices, Cross Plains, Wisconsin, 457-498.
4. Gündüz MC, Kasikci G, Kaya HH (2008): The effect of oxytocin and PGF2 $\alpha$  on uterine involution and pregnancy rates in postpartum Arabian mares. *An Reprod Sci* 104:257-263.
5. Heidler B, Aurich JE, Pohl W, Aurich C (2004): Body weight of mares and foals, estrous cycles and plasma glucose concentration in lactating and non-lactating Lipizzaner mares. *Theriogenology* 61: 883-893.
6. Jischa S, Walter I, Nowotny N, Palm F, Budik S, Kolodziejek J, Aurich C (2008): Uterine involution and endometrial function in postpartum pony mares. *AJVR* 11:1525-1533.
7. Katila T (1988): Histology of the post partum equine uterus as determined by endometrial biopsies. *Acta Vet Scand.* 29,173-180.
8. Katila T, Koskinen E, Oijala M, Parviainen P (1988): Evaluation of the post partum mare in relation to foal heat breeding. II. Uterine swabbing and biopsies. *J Vet Med.* 35: 331-339.
9. Katila T, Reilas T (2001): The post-partum mare. *Pferdeheilkunde* 17: 623-626.
10. McKinnon AO, Squires EL, Harrison LA, Blach EL, Shideler RK (1988): Ultrasonographic studies on the reproductive tract of mares after parturition: effect of involution and uterine fluid on pregnancy rates in mares with normal and delayed first postpartum ovulatory cycles. *J Am Vet Med Assoc.* 192:350-353.
11. Reilas T, Huhtinen M, Oksanen M, Katila T (2000): Relationship between embryo recovery rate and uterine lavage fluid composition in postpartum mares. *Reprod Nutr Dev.* 40:383-391.
12. Roberto da Costa RP, Branco V, Pessa P, Robalo Silva J, and Ferreira-Dias G (2005): Progesterone receptors and proliferating cell nuclear antigen expression in the equine luteal tissue. *Reprod Fertil Dev.* 17: 659-666.
13. Roberto da Costa RP, Ferreira-Dias G, Mateus L, Korzekwa A, Andronowska A, Platek, R, Skarzynski DJ (2007): Endometrial nitric oxide production and nitric oxide synthases in the equine endometrium: relationship with microvascular density during the estrous cycle. *Domest Anim Endocrinol.* 34:287-302.
14. Sertich PL, Watson ED (1992): Plasma concentration of 13,14-dihydro-15-ketoprostaglandin F2 $_2$  in mares during uterine involution. *J Am Vet Med Assoc.* 201: 434-437.
15. Steiger K, Kersten F, Aupperle H, Schoon D, Schoon H-A (2001) Puerperal involution in the mare — a comparison of clinical signs and pathology. *Pferdeheilkunde* 17: 627-632.
16. Steiger K, Kersten F, Aupperle H, Schoon D, Schoon H-A (2002): Puerperal involution in the mare – morphological studies in correlation with the course of birth. *Theriogenology* 58:783-786.

## **An Update of Results Obtainable with Ovum Pick Up (OPU), Intracytoplasmatic Sperm Injection (ICSI) and Embryo Culture (IVC) in Equine Reproduction**

**Sandro Barbacini\*<sup>1</sup>, Silvia Colleoni<sup>2</sup>, Roberto Duchi<sup>2</sup>, Denis Necchi<sup>2</sup>, Giovanna Lazzari<sup>2</sup>, Cesare Galli<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup>Select Breeders Services Italia, San Daniele Po (CR, Italy); <sup>2</sup>Laboratorio di Tecnologie della Riproduzione, Cremona (Italy); <sup>3</sup>Dipartimento Clinico Veterinario, Università di Bologna, Ozzano Emilia (Italy)

For many years artificial insemination has been the most widely used assisted reproductive technique (ART) in the horse breeding industry (Squires 2005), while other procedures based on the in vivo and in vitro production of equine embryos have emerged only in recent years.

Reasons for the delayed development of in vivo and in vitro production of equine embryos, compared to other domestic species, namely ruminants and pigs, include the scarce availability of abattoir ovaries and the lack of interest from horse breeders and registries. Moreover, in spite of the early success of equine oocyte in vitro maturation (Zhang *et al.* 1989), no further relevant research on the issue was reported in the horse for some time. Many efforts instead concentrated on conventional in vitro fertilization (IVF) but, unfortunately, the successes with IVF in other species never occurred with horses and only two foals were reported as born from IVF and both were derived from in vivo matured oocytes collected by ovum pick-up (OPU) from gonadotrophin-stimulated mares (Palmer *et al.* 1991; Bezdard 1992).

The application of intracytoplasmatic sperm injection (ICSI) to the horse has overcome the barrier of inefficient IVF, resulting in the first pregnancy derived from an in vitro matured oocyte (Squires *et al.* 1996) which was successfully carried to term. In the following years, a few other scientific reports showed that it is possible to obtain pregnancies and live foals after collection of immature oocytes by Ovum Pick Up (OPU) followed by in vitro maturation, ICSI and immediate transfer (Cochran *et al.* 1998; McKinnon *et al.* 2000), or in vitro embryo culture (IVC) and non-surgical transfer of blastocyst stage embryos (Galli *et al.* 2002).

Today the most practical use of OPU or trans-abdominal follicle aspiration is to recover in vivo matured oocytes (Carnevale 2004) for oocyte transfer. It has been shown that the use of this procedure results in satisfactory pregnancy rates except for intrinsically compromised oocytes collected from geriatric mares (Carnevale & Ginther 1995; Carnevale *et al.* 2005).

OPU has been proven safe and repeatable in mares (Galli *et al.* 2002; Bogh *et al.* 2003; Vanderwall *et al.* 2006). When used in combination with in vitro maturation and ICSI, OPU has the considerable advantage of not requiring any hormonal stimulation of the donor and this aspect is of particular importance in mares because superovulation still gives unsatisfactory and inconsistent results. Another advantage of using OPU-ICSI-IVC is the possibility to widen the choice of stallions to be used, including those with poor sperm motility and reproductive performance in vivo (Lazzari *et al.* 2002). Finally an important application of OPU-ICSI-IVC is for rescuing the fertility of aged donors. It is well known (Carnevale & Ginther 1995; Hemberg *et al.* 2004; Madill 2002) that mare fertility

---

\* sandro@sbsitaliasrl.com

decreases after 12-13 years of age. In fact, mature mares can be more easily affected by many reproductive problems that can arise from abnormalities of the external genitalia, altered neuro-endocrine system functionality, ovarian or uterine pathologies or simply any anomaly related to ageing. It has also been reported (Hurtgen 2006) that endometritis has more deleterious effects on aged mares than on young animals.

This manuscript will focus on the clinical application of OPU-ICSI-IVC in the horse breeding industry and will describe the results obtained in Italy by commercially using this technique over a five year period.

During the period 2004-2008, data were collected from 78 commercial mares of 3-24 years of age that were elected to produce offspring by using OPU, ICSI and IVC. Frozen-thawed semen from 67 stallions of varying different quality and fertility was used. During the breeding season mares were subjected to OPU in diestrus in the absence of a dominant follicle if at all possible. Oocytes were collected by transvaginal ultrasound-guided follicular aspiration (Ovum Pick Up) from donor mares as previously described (Galli *et al.* 2002). Briefly all the ovarian follicles ranging from 0,5 to 4 cm diameter were aspirated using a 12G coaxial double lumen needle connected to an aspiration pump. The recovered oocytes were then in vitro matured by culturing them in TCM199 or DMEM-F12 based medium (Galli *et al.* 2007). The oocytes reaching the metaphase II stage were in vitro fertilized by ICSI and in vitro cultured up to the blastocyst stage. The blastocysts were either transferred fresh or frozen in 10 % glycerol and subsequently stored in liquid nitrogen. Embryos were frozen at day 6, 7, 8 or 9 (day 0 is the day of ICSI) in relation to the time when the blastocyst stage was achieved. Embryos were transferred non-surgically to recipient mares 4 to 6 days (preferably 5 days) after spontaneous ovulation.

Forty-three of the 78 mares recruited in this program were reproductively sound while the other 35 were aged mares or showed various reproductive disorders (i.e.: degenerative endometriosis with history of large post-insemination fluid accumulation, non repairable cervical laceration, genetic aplasia of a uterine horn, etc) that partially or totally limited their ability to produce offspring, even by using conventional embryo transfer.

One hundred and forty-five oocyte collections were performed by using ovum pick up at various stages of oestrus cycle and 2453 ovarian follicles collected transvaginally by ultrasound guided follicular aspiration.

The total number of oocytes collected was 1553 (63.31 %) of which 1003 (64.58 %) reached metaphase II, following in vitro maturation. The matured oocytes were fertilized by ICSI and gave rise to 640 (63.80 %) cleaved embryos that were subsequently cultured in vitro. A total of 103 blastocysts (0.71 per OPU) were obtained corresponding to a 10.26 or 16.09 % development rate calculated on the number of matured oocytes or on the cleaved embryos, respectively. All the 103 blastocysts were frozen, 84 of them were non-surgically transferred afterwards into recipient mares and 49 (58.33 %) yielded a pregnancy. Fourteen foals were born, and three pregnancies are still ongoing.

In conclusion, Ovum Pick Up, Intracytoplasmatic Sperm Injection and Embryo Culture are techniques that can be successfully used in the equine industry to obtain embryos from mares that have partially or totally lost their ability to produce offspring and in many cases represent the only option available. The same apply to stallions with low fertility in vivo or cases when limited amount of frozen semen is available and it is not sufficient to perform artificial insemination. Embryos can also be produced outside the breeding season and frozen for later transfer, thus making this technique very flexible and versatile in a clinical setting. The pregnancy rate obtained in this retrospective study

after non-surgical transfer of ICSI cryopreserved embryos is similar to those reported when transferring fresh or cooled embryos produced by conventional embryo transfer and shows that the use of OPU-ICSI-IVC offers a real opportunity for breeding valuable stock in equine practice.

**Table 1:** Results of the application of OPU-ICSI-IVC in a commercial OPU program

N° of donors	N° OPU	N° of follicles	N° of oocytes <sup>1</sup>	N° of injected (%MII)	Cleaved (Cl/Inj)	N° of Blastocysts (per OPU)	Blastocysts/ Injected	Blastocyst st/Cleaved
78	145	2453	1553 (63.31)	1003 (64.58)	640 (63.80)	103 (0.71)	10.26	16.06

<sup>1</sup>recovery rate

## References

1. Squires EL (2005): Integration of future biotechnologies into equine industry. *Anim Reprod Sci* 89:187-198.
2. Zhang JJ, Boyle MS, Allen WR *et al.* (1989): Recent studies on in vivo fertilization of in vitro matured horse oocytes. *Equine Vet J Suppl* 8: 101-104.
3. Palmer E, Bezard J, Magistrini M *et al.* (1991): In vitro fertilization in the horse. A retrospective study. *J Reprod Fertil Suppl* 44: 375-384.
4. Bezard J. (1992): In vitro fertilization in the mare, in *Proceeding. International Scientific Conference on Biotechnics in Horse Reproduction*. Abstract 12.
5. Squires EL, Wilson JM, Kato H *et al.* (1996): A pregnancy after intracytoplasmic sperm injection into equine oocytes matured in vitro. *Theriogenology* 45: 306.
6. Cochran R, Meintjes M, Reggio B *et al.* (1998): Live foals produced from sperm-injected oocytes derived from pregnant mares. *J Equine Vet Sci* 18: 736-740.
7. McKinnon AO, Lacham-Kaplan O, Trounson AO (2000): Pregnancies produced from fertile and infertile stallions by intracytoplasmic sperm injection (ICSI) of single frozen-thawed spermatozoa into in vivo matured mare oocytes. *J Reprod Fert Supp* 56, 513-517.
8. Galli C, Crotti G, Turini P *et al.* (2002): Frozen-thawed embryos produced by ovum pick up of immature oocytes and ICSI are capable to establish pregnancies in the horse. *Theriogenology* 58: 705-708.
9. Carnevale EM (2004): Oocyte transfer and gamete intrafallopian transfer in the mare. *Anim Reprod Sci* 82/83: 617-624.
10. Carnevale EM, Ginther OJ (1995): Defective oocytes as a cause of subfertility in old mares. *Biol Reprod Monogr* 1: 209-214
11. Carnevale EM, Coutinho da Silva MA, Panzani D *et al.* (2005): Factors affecting the success of oocyte transfer in a clinical program for subfertile mares. *Theriogenology* 64: 519-527.
12. Bogh IB, Brink P, Jensen HE *et al.* (2003): Ovarian function and morphology in the mare after multiple follicular puncture. *Equine Vet J* 35: 575-579.
13. Vanderwall DK, Hyde KJ, Woods GL (2006): Effect of repeated transvaginal ultrasound-guided follicle aspiration on fertility in mares. *J Am Vet Med Assoc* 228: 248-250.
14. Lazzari G, Crotti G, Turini P *et al.* (2002): Equine embryos at the compacted morula and blastocyst stage can be obtained by intracytoplasmic sperm injection (ICSI) of in vitro matured oocytes with frozen-thawed spermatozoa from semen of different fertilities. *Theriogenology* 58: 709-712.
15. Hemberg E, Lundehim N, Einarsson S (2004): Reproductive performance of thoroughbred mares in Sweden. *Reprod Domest Anim* 39:81-85.
16. Madill S (2002): Reproductive consideration: mare and stallion. *Vet Clin North Am Equine Pract* 18: 591-619.

17. Hurtgen JP (2006): Pathogenesis and treatment of endometritis in the mare: A review. *Theriogenology* 66: 560-566.
18. Allen WR (2005): The development and application of the modern reproductive technologies to horse breeding. *Reprod Domest Anim* 40, 310-329.
19. Galli C, Colleoni S, Duchi R, Lagutina I, Lazzari G (2007): Developmental competence of equine oocytes and embryos obtained by in vitro procedures ranging from in vitro maturation and ICSI to embryo culture, cryopreservation and somatic cell nuclear transfer. *Anim Reprod Sci* 98, 39-55.
20. Hinrichs K, Choi YH, Varner DD, Hartman DL (2007): Production of cloned horse foals using roscovitine-treated donor cells and activation with sperm extract and/or ionomycin. *Reproduction* 134, 319-325.
21. Li X, Morris LH, Allen WR (2007): Influence of co-culture during maturation on the developmental potential of equine oocytes fertilized by intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Reproduction* 121, 925-932.
22. Squires EL, Carnevale EM, McCue PM, Bruemmer JE (2003): Embryo technologies in the horse. *Theriogenology* 59, 151-170.

## Artificial Insemination with Frozen - Thawed Semen: An Overview of Data Collected Over a 15 Year Period

**Sandro Barbacini\*, Denis Necchi, Gianmaria Postinger, Vittorio Marchi**

Select Breeders Services Italia, San Daniele Po (CR, Italy)

The first pregnancy obtained by using frozen-thawed semen in the equine species dates back to 1957. Nonetheless, for many years, this reproductive technology has achieved limited progress in the horse compared with other species (e.g. cattle). This was mainly due to the fact that for a very long period of time only a few horse registries allowed the use of frozen-thawed equine semen: hence, economic interests and consequently the resources allocated to research has always been minimal, limiting advances in the acquisition of reliable scientific information. Nowadays, almost all the horse registries allow the use of this reproductive technique thus encouraging researchers to focus on identifying better semen freezing techniques and simpler artificial insemination protocols. This resulted in an improvement in fertility of cryopreserved equine semen, further stimulating use by breeders.

From its establishment in 1987, Select Breeders Services has worked diligently to promote the use of frozen semen through the collection of clinical data that could increase knowledge in the application of this method of breeding. Indeed, one of SBS's major concerns has always been to give its clients as much reliable information as possible to allow them to better market or use this reproductive technique. The fact that the International Network of SBS Affiliate Laboratories includes some of the most prestigious equine reproductive centers certainly made this task easier. Over the last 15 years the SBS management created a program with a goal to collect field data on mares inseminated with frozen-thawed semen to better understand the real potential of this reproductive technique. Data collected over this period of time has been presented by SBS members in scientific papers or as invited lectures at international meetings.

This article will summarize some of the conclusions from these studies on the following topics:

- ✓ Fertility of frozen-thawed semen
- ✓ Impact of mare's reproductive status and age on fertility
- ✓ Incidence of early embryonic loss (EED)
- ✓ Time of insemination and effect of sperm number and frequency of insemination on fertility
- ✓ Incidence of post-AI intrauterine fluid accumulation
- ✓ Comparison of the fertility of frozen vs. cooled semen

### Fertility of frozen-thawed semen

Many reports published by SBS members taking into consideration field data collected since 1994 clearly demonstrate that good fertility results can be achieved using frozen semen. It was shown that pregnancy rates of 45-50 % per cycle and 75-80 % per season can be achieved when a mare is inseminated with good quality frozen-thawed semen.

---

\* sandro@sbsitaliasrl.com

### Impact of Mare's Reproductive Status and Age on Fertility

Studies conducted by the group and published in 1999, 2003 and 2006 showed that mare selection based on their reproductive status influences the results obtained with frozen semen. These studies have reported that higher fertility is seen in foaling mares as compared to maiden and barren mares. The per cycle pregnancy rates reported in these studies for foaling, maiden and barren mares are summarized in Table 1.

**Table 1:** Per cycle pregnancy rates for mares inseminated with frozen semen

	1999	2003	2006
Foaling	50	61	54
Maiden	35	44	35
Barren	26	44	53

Maiden mares are generally considered to be of equal fertility as foaling mares however in these studies, maiden mares had lower fertility than foaling mares. A possible explanation for this discrepancy was that most of the maiden mares involved in these field trials were Warmblood Sporthorse mares. It is well known that Warmblood mares tend to stay in training and competition longer than Thoroughbred, Standardbred or Quarter Horse mares, resulting in a greater number of "old maidens" in this breed. Older maiden mares have long been reported to be difficult to get in foal and this data supports that theory.

There are many anecdotal reports within the breeding industry that suggest barren mares are poor candidates for artificial insemination with frozen-thawed semen. A retrospective study conducted by SBSItalia on 285 barren mares inseminated in Northern Italy reported per cycle and seasonal pregnancy rates of 37 % and 71 %, respectively when these mares are bred with frozen semen. This study demonstrates that, although fertility is lower than other categories, barren mares can be bred successfully with frozen semen.

It is well known that fertility decreases in older geriatric mares when fresh semen or natural mating is used. Data published by SBS in 2005 and 2007 reported no significant effect of mare age on pregnancy rates with frozen semen for mares aged 3 to 16 years. A sharp decline in fertility however was observed for all mares older than 16 years of age included in these studies.

### Embryonic Loss

Early embryonic death (EED) is a substantial cause of economic loss in the horse breeding industry. The incidence of EED during 14-50 days of gestation has been reported by numerous studies to vary between 5 and 24 % when using natural mating or fresh semen. However there is limited information available on the incidence of EED in mares inseminated with frozen-thawed semen. A retrospective study published in 1999 by the Italian laboratory reported on data collected from 464 Warmblood mares that were inseminated with a single dose of frozen semen within a period of 6 hour before and 6 hours after ovulation. In this group of mares an overall EED rate of 8.9 % between 14 and 50 days of gestation was observed. No significant difference in EED rate was observed when mares were inseminated pre (8.1 %) or post-ovulation (9.3 %), showing that the incidence of EED is not affected by inseminating mares before or after ovulation. The authors also analysed the data after subdividing the mares into groups based on age and reproductive status. Not surprisingly, the barren mare group

displayed greater embryo losses (14.6 %) than the maiden (5.3 %) and the foaling mares (7.8 %) and this is obviously correlated to the fact that most of the sub-fertile mares were concentrated in this group. This retrospective study also showed that mares older than 16 years of age had a higher rate of EED (15.6 %) than did the younger broodmares (8.2 %). This is consistent with EED rates seen with fresh semen or natural mating and is likely due to the fact that geriatric mares produce defected ova and embryos and that abnormal uterine environment may increase embryonic death in older mares.

### **Time of Insemination and Effect of Sperm Number and Frequency of Insemination**

A major limiting factor to the widespread application of equine frozen semen is the cost associated with the intense management of mares being inseminated. It is generally recommended that frozen stallion semen be introduced into the mare reproductive tract within 12 hours prior to, or up to 6 hours post-ovulation. The presumed shortened life-span for frozen-thawed stallion spermatozoa in the mare reproductive tract combined with the “by the dose, no guarantee” system of marketing semen has led many veterinarians to the practice of 3 to 4 times per day examinations in the attempt of inseminating the mare with a single dose of semen during the periovulatory period. This usually requires that mares are boarded at a clinic or that late night farm calls must be made by the practitioner to insure that the post-ovulation insemination is performed within the critical 6 hours window after ovulation. The cost in veterinary care to the mare owner is substantial and often discourages the use of frozen semen. Stallion owners who sell semen by the dose for hundreds or even thousands of dollars or euros are forcing the mare owners to utilize this type of protocol because the cost of the veterinary care is less than the cost of the additional semen required to inseminate a mare more than once per cycle. However, many stallion owners provide multiple doses per cycle and are paid per pregnancy; in this case using frozen semen is just another mechanism to achieve a pregnancy.

SBS showed that one insemination post-ovulation after 3-4 examinations per cycle can generate good fertility results. In fact data were collected in Italy over a four year period (1994-1997) from 559 Warmblood mares that were inseminated with a single dose of frozen-thawed semen within a 6 hour pre- and a 6 hour post-ovulation period and pregnancy rates of 43 % per cycle and a 77 % overall were accomplished.

Nevertheless, expanded use of equine frozen-thawed semen is dependent upon simplified breeding strategies. For this reason Select Breeders Service studied a timed insemination protocol for cost-effective management of mares inseminated with frozen semen. This protocol involves daily ultrasonographic examinations during oestrus, induction of ovulation using hCG or deslorelin following detection of a >35mm follicle and insemination at 24 and 40 hours after the ovulatory agent injection. Using this insemination schedule, mares that ovulate 18-52 hours after administration of hCG or deslorelin will have spermatozoa deposited in the mare's reproductive tract within 12 hours prior to ovulation or within 6 hours after ovulation or both. Two studies published in 2003 and 2005 reported fertility results for mares inseminated with this protocol. The 2003 paper, a controlled study conducted by Colorado State University workers in collaboration with the Italian SBS laboratory clearly showed that two inseminations timed to occur before and after ovulation yield comparable pregnancy rates to a single post-ovulation insemination (76 % vs. 71 %). The main SBS laboratory based in Maryland examined retrospectively two data sets collected during the 2002 and 2003



breeding seasons and reported, in a paper published in 2005, similar pregnancy rates for mares inseminated once or multiple times in a given cycle (51.5 % versus 51.7 % for 2002 and 47.1 % versus 46.1 % for 2003). These data support the concept that two inseminations timed to occur before and after ovulation yield comparable pregnancy rates to a single post-ovulation insemination. In 2005, the Italian SBS laboratory reported excellent fertility obtained using the timed insemination protocol even when the insemination dose was reduced from 800 million to 400 million total sperm per insemination. A total of 193 cycles from mares highly selected for fertility were used and per cycle pregnancy rates of 61 and 69 % for mares inseminated with 400 million and 800 million sperm per AI were obtained. Based on all these data published by SBS members on the use of multiple inseminations for breeding mares with frozen-thawed semen, it is clear that a two-dose timed insemination protocol allows a practitioner to examine mares once daily during normal hours without compromising fertility. With this protocol, mare management is very similar to what is generally used for cooled semen. Use of multiple inseminations per cycle may however not be appropriate for all breeding situations. For example, mares that are susceptible to post breeding endometritis such as older or barren mares may require a more intense management scheme in order to minimise invasion of the susceptible uterus.

### **Post-AI Fluid Accumulation**

Post-breeding uterine fluid is the result of a normal physiological inflammatory process that clears the uterus of foreign material such as excess spermatozoa, seminal plasma, bacteria and debris introduced during mating. Persistent post-breeding uterine fluid accumulation has been associated with a decrease in fertility after natural mating or artificial insemination. Normal mares are able to expel this uterine fluid quickly, whereas susceptible mares accumulate fluid in their uterine lumen for more than 12 hours after breeding or insemination. Many practitioners believe that insemination with frozen-thawed semen leads to greater post-insemination fluid accumulation than insemination with fresh or cooled semen or after natural mating. In the retrospective study published in 2006, members of the SBS Affiliate Laboratories reported the incidence of post-breeding fluid accumulation to be 23 % for 536 mare cycles bred with frozen semen. This incidence was no greater than that observed for mares bred with cooled semen (32 %, 272 mare cycles). In 2001 a study conducted in collaboration between Elaine Watson's group at the University of Edinburgh (Scotland) and the SBS Italian laboratory reported a post-breeding fluid accumulation rate of 16 % in mares inseminated with frozen-thawed semen. This is identical to that reported for natural mating in a study conducted by Kentucky researchers in 1998. Finally, it has been suggested that inseminating twice during the cycle with frozen-thawed semen may result in a higher incidence of post-breeding endometritis. In 2003, researchers from Colorado State University in collaboration with the SBS Italia laboratory demonstrated that performing two inseminations per oestrus with cryopreserved semen did not increase the incidence of this pathology.

### **Cooled vs. Frozen Semen Fertility**

There is a common belief in the equine breeding industry that cooled semen has a higher fertility than frozen-thawed semen but so far there are few studies on this subject. However, studies conducted in the North American and European affiliate laboratories reported similar pregnancy rates

for mares in a commercial setting inseminated with cooled versus frozen semen. In one study conducted in North America, breeding records of 850 mares inseminated with cooled semen produced at 3 well managed farms standing 16 stallions were compared with results of inseminations with frozen semen produced at SBS Maryland from 106 stallions used to inseminate 876 mares. First cycle and seasonal pregnancy rates were 59 % and 75 % for cooled semen and 51 % and 76 % for frozen-thawed semen. In a second study data were obtained over a two year period from 6 different facilities located in Europe and in the USA where mares were inseminated with cooled or frozen-thawed semen. Per cycle pregnancy rates were similar for those mares inseminated with cooled (44 % out of 272 cycles) versus frozen semen (46 % out of 536 cycles). There is no doubt that data collected under field conditions are not ideal as numerous uncontrolled variables such as stallion and mare selection, variations in mare management and insemination protocols may affect the results, nevertheless the fertility results reported in these field studies support the position that comparable per cycle and seasonal pregnancy rates may be obtained using frozen and liquid cooled semen in a commercial setting.

## References

1. Barbacini S, Marchi V, Zavaglia G (1999): Equine frozen semen: results obtained in Italy during the 1994-1997 period. *Equine Vet. Educ.* 11 (2): 109-112.
2. Barbacini S, Gulden P, Marchi V, Zavaglia G (1999): Incidence of embryo loss in mares inseminated before or after ovulation. *Equine Vet. Educ.* 11 (5): 251-254.
3. Barbacini, S (2000): Management of mares for frozen semen. *Proceedings of the 14th International Congress on Animal Reproduction and Artificial Insemination*: 308.
4. Loomis PR (2001): The equine frozen semen industry. *Anim. Reprod. Sci.* 68: 191-200.
5. Watson ED, Barbacini S, Berrocal B, Sheerin O, Marchi V, Zavaglia G and Necchi D (2001): Effect of insemination time of frozen semen on incidence of uterine fluid in mares. *Theriogenology* 56: 123-131.
6. Barbacini S, Necchi D, Zavaglia G and Squires EL (2003): Retrospective study on the incidence of postinsemination uterine fluid in mares inseminated with frozen/thawed semen. *J. Equine Vet. Sci.* 23: 493-496.
7. Reger HP, Bruemmer JE, Squires EL, Maclellan LJ, Barbacini S, Necchi D, Zavaglia G (2003): Effects of timing and placement of cryopreserved semen on fertility of mares. *Equine Vet. Educ.* 15 (2): 101-106.
8. Squires EL, Barbacini S, Necchi D (2003): Simplified strategy for insemination of mares with frozen semen. *Proceedings of the 49th Annual Convention of the American Association of equine Practitioners*: 353-356.
9. Barbacini S, Loomis PR, Squires EL (2005): The effect of sperm number and frequency of insemination on pregnancy rates of mares inseminated with frozen-thawed spermatozoa. *Anim. Reprod. Sci.* 89: 203-205.
10. Loomis PR, Squires EL (2005): Frozen semen management in equine breeding programs. *Theriogenology* 64: 480-491.
11. Squires EL, Barbacini S, Matthews P, Byers W, Schwenzer K, Steiner J, Loomis PR (2006): Retrospective study of factors affecting fertility of fresh, cooled and frozen semen. *Equine Vet. Educ.* 18 (2): 96-99.
12. Barbacini S (2007): Artificial insemination (AI) with equine frozen-thawed semen and the barren mare: problems, results and expectations. Paper read at 5th International Conference on Equine Reproductive Medicine: The Barren Mare, 24-25 November, Leipzig, Germany.

## Cryopreservation of equine embryos

**Johannes Handler\*, Stefanie Neuhauser**

Klinik für Pferde, Allgemeine Chirurgie und Radiologie, Fachbereich Veterinärmedizin, Freie Universität Berlin

### Introduction

Economic success of equine embryo transfer is limited by several unique aspects of reproductive physiology of mares such as variable response to protocols for oestrous cycle synchronization and superovulation. Ovulation differing more than -3 to +1 days among donor and recipient mares has shown to reduce pregnancy rates after transfer of fresh embryos immediately after collection. To become independent from oestrous cycle synchronization, frozen embryos can be stored until a suitable recipient mare is available for transfer. In the mare, the descent of the embryo takes place at about Day 6 after ovulation at the late morula or early blastocyst stage. Due to rapid growth of equine blastocysts, diameter of conceptuses obtained at Day 7 after ovulation mostly exceeds 300µm. Unfortunately, only protocols for cryopreservation of small equine embryos (<300µm diameter) have successfully been established by now. The first foal born after transfer of a frozen embryo was reported in 1982 (Yamamoto *et al.* 1982). In principle, two methods – slow (conventional) and rapid freezing (vitrification) – are available for cryopreservation of equine embryos.

### Conventional (slow) freezing

With conventional freezing methods, low cooling rates controlled by programmable automatic freezers are applied to embryos, which are equilibrated with low concentrations of intracellular (glycerol, ethylene glycol, propanediol, dimethyl sulfoxide/DMSO) and/or extracellular cryoprotectants (sucrose, saccharose, serum albumin). During slow cooling, dehydration of the embryo and replacement of intracellular water by the cryoprotectant should prevent the formation of ice crystals and subsequent damage of embryonic cellular structures. Although numerous protocols have been applied for freezing embryos, most of them are based on more or less similar steps: 1) washing the embryo in holding medium, 2) evaluation of embryo quality (morphology), 3) equilibration in the freezing medium and loading the in 0.25ml straws at room temperature, 4) cooling to -5 to -7 °C, 5) seeding (induction of crystallisation), 6) slow cooling (0.1 – 0.5 °C/min) in one or two steps to -30 to -40 °C and 7) plunging the straws into liquid nitrogen. The success rates of different conventional freezing protocols for equine embryos are listed in Table 1.

From the practical point of view, slow freezing protocols have the disadvantages of being time consuming – at least 1.5 hours have to be calculated – and requiring expensive equipment such as programmable freezer.

### Vitrification

Vitrification of embryos uses higher concentrations of cryoprotectants compared with conventional freezing protocols. Hence, ice crystals do not form and a glass-like state is achieved (Carnevale 2006). However, concentrated solutions of cryoprotectants have the potential to either directly damage embryos by toxic effects or indirectly by osmotic shock. Exposure of embryos to

---

\* handler.johannes@vetmed.fu-berlin.de

cryoprotectants is very critical and has to be carried out stepwise. At least, exposure to the vitrification solution has to be kept as short as possible and should not exceed one minute. Vitrified embryos can be loaded into 0.25ml straws similar to conventional freezing method, but there also have been developed the open-pulled-straw (OPS) and the cryoloop technique, both aiming to reduce the size of the fluid compartment surrounding the embryo for acceleration of the freezing process. However, loading the embryo into a straw allows transferring it directly after thawing to recipient mares. Major advantages of vitrification are that it is a cheap and rapid method suitable to be performed under field conditions.

**Table 1:** Conventional freezing protocols for equine embryos

Authors	n	Cryoprotectant	Cooling protocol°C (cooling rate °C/min)	Success rate* (%)
Yamamoto <i>et al.</i> (1982)	11	1.0M glycerol	RT (-0.5 to 1.0); -5.0 S (-0.2); -70 N	27.3 <sup>a</sup>
	14	1.6M DMSO	RT (-0.5 to 1.0); -5.0 S (-0.2); -70 N	0.0 <sup>a</sup>
Slade <i>et al.</i> (1985)	8	10 % glycerol	RT (-4.0); -6.0 S (-0.3); -30 (-0.1); -33 N	88.0 <sup>b</sup>
	17	10 % glycerol	RT (-4.0); -6.0 S (-0.3); -30 (-0.1); -33 N	52.9 <sup>a</sup>
	5	10 % glycerol	RT (-4.0); -6.0 S (-0.3); -35 (-0.1); -38 N	62.0 <sup>b</sup>
Czlonkowska <i>et al.</i> (1985)	7	10 % glycerol	24 (-1.0); -6.0 S (-0.3); -35 N	28.6 <sup>a</sup>
	7	10 % glycerol	24 (-1.0); -6.0 S (-0.3); -40 N	28.6 <sup>a</sup>
Hochi <i>et al.</i> (1996)	8	10 % glycerol	0 (-0.5); -6.0 S (-0.3); -35 N	37.5 <sup>a</sup>
	8	10 % EG	0 (-0.5); -6.0 S (-0.3); -35 N	25.0 <sup>a</sup>
	10	10 % EG + 0.1M suc	0 (-0.5); -6.0 S (-0.3); -35 N; DT	63.4 <sup>a</sup>
Ferreira <i>et al.</i> (1997)	15	1.5M EG + 0.25M suc	RT (-3.0); -6.0 S (-0.4); -30 N	13.3 <sup>a</sup>
	7	0.75M EG + 0.75M PD	RT (-3.0); -6.0 S (-0.4); -30 N	0.0 <sup>a</sup>
Young <i>et al.</i> (1997)	6	2.0M glycerol + 0.3M gal	RT (-4.0); -6.0 S (-0.5); -35 N	33.3 <sup>a</sup>
Huhtinen <i>et al.</i> (2000)	9	glycerol + glutamine	not specified	44.4 <sup>a</sup>
	10	1.5M EG	not specified	30.0 <sup>a</sup>
Moussa <i>et al.</i> (2004)	18	10 % glycerol	RT (-3.0); -7.0 S (-0.3); -30 N	33.0 <sup>b</sup>

\*Involves either pregnancy rate<sup>(a)</sup> after transfer or embryo survival rates<sup>(b)</sup> after freezing/thawing  
DMSO: dimethyl sulfoxide, EG: ethylene glycol, gal: galactose, suc: sucrose, PD: 1,2-propanediol, RT: room temperature, S: Seeding, N: plunging into liquid nitrogen

### Cryopreservation of large equine embryos

Regardless of the method applied only conceptuses smaller than 300µm in diameter yielded acceptable survival and/or pregnancy rates (Slade *et al.* 1985; Campos-Chillon *et al.* 2006; Carnevale 2006). Among other things the protein capsule of the equine embryo has been suggested responsible for this phenomenon. Hence, lysis of the capsule by use of trypsin resulted in pregnancies obtained from Day 8 blastocysts (Legrand *et al.* 2000). In mind of small numbers of embryos used in this study and the fact that Maclellan *et al.* (2002) did not obtain similar results, the importance of protective function of the capsule has to be considered as well (Stout *et al.* 2005;

Tharasanit *et al.* 2005). However, partial removal of blastocoelic fluid and microinjection of vitrification medium prior to vitrification of an expanded equine blastocyst yielded to pregnancy (Scherzer *et al.* 2008). Laser treated embryos exhibited mild shrinkage after exposure to ethylene glycol; embryonic collapse could not be noticed. Treatments with laser and/or ethylene glycol did not affect large blastocysts (Day 8) immediately, but they showed higher rate of growth retardation during 48 hour culture period compared with controls (Wiebe 2009; Wiebe *et al.* 2009). However, the role of the equine capsule regarding poor ability for freezing of large equine embryos could not be clarified by now.

**Table 2:** Vitrification protocols for equine embryos

Authors	n	Cryoprotectant	Cooling protocol	Success rate* (%)
Hochi <i>et al.</i> (1994)	7	Direct 40 % EG	RT; 0.25mL straws; 1min Nvap, <b>N</b>	0.0 <sup>b</sup>
	7	2-step +18 % Ficoll 70	RT; 0.25mL straws; 1min Nvap, <b>N</b>	57.0 <sup>b</sup>
	7	2-step + 0.3M suc	RT; 0.25mL straws; 1min Nvap, <b>N</b>	57.0 <sup>b</sup>
Carnevale <i>et al.</i> (2004)	22	3.4M G + 4.6M EG	RT; 0.25mL straws; 1min Nvap, <b>N</b>	45.0 <sup>a</sup>
	26	1.4M G + 6.6M EG	RT; 0.25mL straws; 1min Nvap, <b>N; DT</b>	62.0 <sup>a</sup>
Moussa <i>et al.</i> (2004)	20	18 % DMSO +18 % EG + 0.4M suc	RT; OPS straws; <b>N</b>	50.0 <sup>b</sup>
Eldridge-Panuska <i>et al.</i> (2005)	22	3.4M G + 4.6M EG	RT; 0.25mL straws; 1min Nvap, <b>N</b>	45.0 <sup>a</sup>
	26	1.4M G + 6.6M EG	RT; 0.25mL straws; 1min Nvap, <b>N; DT</b>	62.0 <sup>a</sup>
Hudson <i>et al.</i> (2006)	20	3-step 3.4M G + 4.6M EG	RT; 0.25mL straws; 1min Nvap, <b>N; DT</b>	75.0 <sup>a</sup>

\*Involves either pregnancy rate after transfer or embryo survival rate after freezing/thawing

RT: room temperature, S: seeding, N: plunging into liquid nitrogen, DT: direct transfer, EG: ethylene glycol, G: glycerol, DMSO: dimethyl sulfoxide, suc: sucrose, Nvap: N<sub>2</sub>-vapour

### Thawing of frozen embryos

Thawing of cryopreserved embryos is mostly performed in a two-step procedure, starting with a short exposure to air at room temperature for 5 to 12 sec followed by thawing in a water-bath at temperatures from 20 to 37°C for 10 to 60 sec. Regardless of the freezing method, the cryoprotectant has to be removed from the embryo after thawing. Two different strategies have been developed: the stepwise dilution by transferring the embryo step-by-step to media containing lower concentrations of the cryoprotectant or the direct transfer method. For the latter, the 0.25ml polyvinyl straw is loaded with only a small column of freezing medium and a major portion of holding medium separated by small air bubbles. After thawing, the straw has to be flicked to mix the compartments for dilution of the embryo before transfer. This method provides significant advantage by means of the use at field conditions compared with stepwise dilution, because there is no need for additional equipment. Further, the cessation of stepwise dilution decreases the risk of contamination and saves a lot of time.

### References

1. Campos-Chillon LF, Cox TL, Seidel GE Jr, Carnevale EM (2006): Vitrification in vivo of large equine embryos after vitrification of culture. *Reprod Fert Dev.* 18:151.

2. Carnevale EM (2006): Vitrification of equine embryos. *Vet Clin Equine Pract.* 22:831-841.
3. Carnevale EM, Eldridge-Panuska WD, Caracciolo di Brienza V, Seidel GE Jr, Squires EL (2004): Embryo development rates after vitrification and transfer of equine embryos. *Havemeyer Monograph Series* 14:45-46.
4. Czulonkowska M, Boyle MS, Allen WR (1985): Deep freezing of horse embryos. *J Reprod Fert.* 75:485-490.
5. Eldridge-Panuska WD, Caracciolo di Brienza V, Seidel GR Jr, Squires EL, Carnevale EM (2005): Establishment of pregnancies after serial dilution or direct transfer by vitrified equine embryos. *Theriogenology* 63:1308-1319.
6. Ferreira JCP, Meira C, Papa FO, Landin e Alvarenga FC, Alvarenga MA, Buratini J (1997): Cryopreservation of equine embryos with glycerol plus sucrose and glycerol plus 1,2-propanediol. *Equine Vet J Suppl.* 25:88-93.
7. Hochi S, Fujimoto T, Braun J, Oguri N (1994): Pregnancies following transfer of equine embryos cryopreserved by vitrification. *Theriogenology* 42:483-488.
8. Hochi S, Maruyama K, Oguri N (1996): Direct transfer of equine blastocysts frozen-thawed in the presence of ethylene glycol and sucrose. *Theriogenology* 46:1217-1224.
9. Hudson J, McCue PM, Carnevale EM, Welch S, Squires EL (2006): The effects of cooling and vitrification of embryos from mares treated with equine follicle-stimulating hormone on pregnancy rates after nonsurgical transfer. *J Equine Vet Sci.* 26:51-54.
10. Huhtinen M, Sjöholm A, Paranko J (2000): Comparison of glycerol and ethylene glycol in equine embryo freezing using confocal microscopy, DAPI-staining and nonsurgical transfers. *Havemeyer Monograph Series* 14:52-53.
11. Legrand E, Krawiecki JM, Tainturier D, Corniere P, Delajarraud H, Bruyas JF (2000): Does the embryonic capsule impede the freezing of equine embryos? *Havemeyer Monograph Series* 14:62-65.
12. Maclellan L, Carnevale EM, Da Silva MC, McCue PM, Seidel GE Jr, Squires EL (2002): Cryopreservation of small and large equine embryos pre-treated with cytochalasin-B and/or trypsin. *Theriogenology* 58:717-720.
13. Moussa M, Bersinger I, Doligez P, Guignot F, Duchamp G, Vidament M, Bruyas J-F, Mermillod P (2004): Slow freezing vs. open pulled straw (OPS) vitrification for equine embryo cryopreservation. *Havemeyer Monograph Series* 14:47-49.
14. Scherzer J, Fayrer-Hosken RA, Ray L, Hurley, DJ, Heusner GL (2008): Advancements in large animal embryo transfer and related biotechnologies. *Reprod Dom Anim.* 43:371-376.
15. Slade NP, Takeda T, Squires, EL, Elsdon RP, Seidel GE Jr (1985): A new procedure for the cryopreservation of equine embryos. *Theriogenology* 24:45-58.
16. Stout T, Meadows S, Allen W (2005): Stage-specific formation of the equine blastocyst capsule is instrumental to hatching and to embryonic survival in vitro. *Anim Reprod Sci.* 87:269-281.
17. Tharasanit T, Colenbrander B, Stout T (2005): Effect of cryopreservation on the cellular integrity of equine embryos. *Reproduction* 129:789-798.
18. Wiebe S (2009): Effekt der Laserpunktion der equinen Glykoproteinkapsel auf die Sensitivität des Pferdeembryos gegenüber Ethylenglykol und auf die Vitalität des Pferdeembryos in vitro. Thesis, Ludwig-Maximilians-Universität München.
19. Wiebe S, Otdorff C, Wachtmeister T, Neumaier T, Kölle N, Thalhammer S, Handler J (2009): Effects of laser puncture of the equine embryonic protein capsule on the viability and sensitivity to ethylene glycol of the equine conceptus. *Reprod Dom Anim Suppl.* 44:40.
20. Yamamoto Y, Oguri N, Tsutsumi Y, Hachinohe Y (1982): Experiments in the freezing and storage of equine embryos. *J Reprod Fert Suppl.* 32:399-403.
21. Young CA, Squires EL, Seidel GE, Kato H, McCue PM (1997): Cryopreservation procedures for Day 7-8 equine embryos. *Equine Vet J Suppl.* 25:98-102.

## Advances in stallion epididymal sperm technology

**Frederico O. Papa\*, Gabriel A. Monteiro, Priscilla N. Guasti, Cely M. Melo, José A. Dell'Aqua Jr, Bruno R. Avanzi, Camila P. Freitas-Dell'Aqua, André M. Crespilho, Fabíola S. Zahn, José C. Martin, Marco A. Alvarenga**

Department of Animal Reproduction and Veterinary Radiology- São Paulo State University, Botucatu – SP, Brazil

### Introduction

Sudden death, catastrophic injury, castration or any other event that makes semen collection or mating impossible may prematurely terminate a stallion's reproductive life. In those cases, horse owners have asked for a final semen collection as an alternative to preserve the genetic value of the stallion. Stallion sperm capable of fertilization can be harvested from the cauda epididymis (Barker & Gandier 1957; Johnson *et al.* 1980) and stored for future use. The timing and, often, location of the castration or post-mortem tissue recovery are not always appropriate for sperm handling and preservation. There are limited data regarding survival and fertility of frozen-thawed epididymal stallion sperm, although the first pregnancy using frozen-thawed stallion spermatozoa was reported in a mare inseminated with epididymal spermatozoa (Barker & Gandier 1957).

Over the years, different techniques for semen collection and cryopreservation have been developed, but few researches have focused on obtaining and freezing epididymal sperm cells from stallions. Therefore, the aim of the present study is to review the main advances in preservation of epididymal sperm in horses.

### Collection of epididymal sperm

Sperm from terminal stallions may be obtained by electroejaculation (Cary *et al.* 2004), chemical ejaculation (Card *et al.* 1997; McDonnell 2001) and by collection of cauda epididymis sperm (Morris *et al.* 2002; James *et al.* 2002; James 2004; Muradás *et al.* 2006; Papa *et al.* 2008).

Several methods of sperm recovery from cauda epididymis have been described, including aspiration (Sharma *et al.* 1997), flotation – in which sliced epididymis is placed on gel medium for a period of time (Hewitt *et al.* 2001), or retrograde flush of the cauda - in which pressure is generated by a syringe attached to the vas deferens and sperm are carried by the extender and expelled through a cut on the junction of cauda and corpus (Garde *et al.* 1994).

Martinez-Pastor *et al.* (2006) compared the retrograde flush and flotation techniques for recovery of epididymal sperm and obtained higher numbers of sperm using retrograde flush. In addition, the sample obtained by this technique did not present other cell types, which may be considered an important advantage of this technique.

Studies on equine epididymal sperm recovery demonstrated the efficiency of the technique as recovered cells remain viable at room temperature for 24 h after orchiectomy (Muradás *et al.* 2006; Neild *et al.* 2006; Papa *et al.* 2008), can be used for artificial insemination of either fresh or frozen sperm and result in pregnancy (Barker & Gandier 1957; Morris *et al.* 2002; Papa *et al.* 2008).

---

\* papa@fmvz.unesp.br

Besides, another study demonstrated that the number of spermatozoa recovered from the cauda epididymis is higher than that recovered from artificial vagina on a single collection (Muradás *et al.* 2006). If cauda epididymis sperm recovery is the last chance to obtain viable spermatozoa from a stallion, it is of great importance to test protocols to enhance the success rates of this biotechnology in stallions.

It has been demonstrated that spermatozoa obtained from stallion epididymis after dilution with suitable extender present similar progressive motility when compared to ejaculated sperm obtained by artificial vagina (Morris *et al.* 2002).

### **Preservation of epididymal sperm**

Bruemmer *et al.* (2002) tested the cryopreservation of equine sperm collected from cauda epididymis. After collection, one part of samples was frozen directly and the other was stored for 24 h at 5 °C before freezing, using FR5® (Nutricell—Brazil) and EDTA-Lactose extenders. The authors observed that storage at 5 °C did not affect total and progressive motility when compared to the samples that had been directly frozen.

In order to verify the effect of storage time at 4 °C, James *et al.* (2002) collected cauda epididymis sperm from 17 stallions and stored for a total period of 96 h. Samples were analyzed every 24 h for progressive motility and viability based on eosin-nigrosin/fast-green staining. Both motility and viability significantly decreased between consecutive periods but the authors concluded that it was possible to freeze epididymal sperm up to 96 h after collection, if it is maintained at 4 °C.

Pasquini *et al.* (2008) compared the influence of motility enhancing media on freezability of epididymal sperm and concluded that incubation in Talp + P4, Fert-Talp and Sperm-Talp media, commonly used in IVF procedures, improved equine epididymal sperm motility after freezing. Based on these results, Papa *et al.* (unpublished data) evaluated the influence of those substances on epididymal sperm from subfertile stallions after freezing and verified motility improvement when samples were incubated with Sperm-Talp and Fert-Talp in comparison to ejaculated frozen semen, probably due to the deleterious effect of seminal plasma in poor semen stallions.

A recent study conducted by Monteiro *et al.* (unpublished data) compared post-refrigeration viability of ejaculated sperm collected by artificial vagina and epididymal sperm recovered immediately after castration. Parameters (total and progressive motility and membrane integrity) of epididymal sperm cooled at 5 °C for both 24 and 48 h were significantly superior to those from ejaculated sperm ( $P < 0.05$ ), demonstrating that epididymal sperm are less susceptible to damages caused by refrigeration procedures.

### **Fertility of epididymal sperm**

Although the first pregnancy with frozen semen in horses was obtained with epididymal sperm, studies in equine semen have been restricted to ejaculated sperm. Only in the last years studies in recovery and preservation of epididymal sperm have been intensified, in part due to the crescent interest in preservation of endangered species or high valuable genetics.

Morris (2004) reported 45 % pregnancy rate after hysteroscopic inseminations of mares with  $200 \times 10^6$  fresh cauda epididymis sperm. Using the same dose but frozen-thawed epididymal sperm, this author obtained pregnancy rates of 18 and 8 % when mares were inseminated by hysteroscopy or by



conventional method, respectively. This demonstrated the possibility to obtain pregnancies from epididymal sperm even with low doses.

Papa *et al.* (2008), reported 66.6 % conception rate after inseminations with  $400 \times 10^6$  viable epididymal sperm refrigerated for 24 h at 5 °C pre and post ovulation. A subsequent study was conducted by Monteiro *et al.* (unpublished data) in order to compare post thaw fertility of ejaculated sperm (Group 1), epididymal sperm frozen immediately after castration (Group 2) and epididymal sperm frozen after 24 h refrigeration at 5 °C (Group 3). All inseminations were performed with  $800 \times 10^6$  viable sperm in the tip of uterine horn. Conception rates were, respectively, 61.5 % (8/13), 92.3 % (12/13) and 61.5 % (8/13) for groups 1, 2 and 3.

Herrera *et al.* (2006) reported no difference in embryo cleavage rates using ICSI in equine oocytes matured *in vitro* when cauda epididymis cryopreserved sperm, *in natura* ejaculated sperm or cryopreserved ejaculated sperm were used, demonstrating that epididymal sperm are suitable for ICSI procedures in horses.

Results presented in this review allow concluding that cauda epididymis stallion sperm may be successfully used in reproductive biotechnologies, making possible the use of fresh, cooled or frozen sperm from stallions that had their reproductive life interrupted, maintaining the production of genetically superior animals.

## References

1. Barker CA, Gandier SCC (1957): Pregnancy in a mare resulting from frozen epididymal spermatozoa. *Can J Comp Med.* 21:47-51.
2. Bruemmer JE, Reger H, Zibinski G, Squires EL (2002): Effect of storage at 5 °C on the motility and cryopreservation of stallion epididymal spermatozoa. *Theriogenology.* 58:405-407.
3. Cary JA, Madill S, Farnsworth K, Hayna JT, Duoos L, Fahning ML (2004): A comparison of electroejaculation and epididymal sperm collection techniques in stallions. *Can Vet J.* 45:35-41.
4. Garde J, Aguado M, Perez S, Garrido D, Perez-Guzman M, Montoro V, (1994): Physiological characteristics of epididymal spermatozoa from postmortem rams. *Theriogenology.* 41:203.
5. Herrera C, Miragaya HM, Conde P, Hynes V, Losinno L, Quintans C, Pasqualini RS (2006): Intracytoplasmic injection of in vitro-matured equine oocytes with frozen-thawed epididymal sperm. *Anim Reprod Sci.* 94:299-302.
6. Hewitt DA, Leahy R, Sheldon IM, England GCW (2001): Cryopreservation of epididymal dog sperm. *Anim Reprod Sci.* 67:101-111.
7. James AN, Green H, Hoffman S, Landry AM, Paccamonti D, Godke RA (2002): Preservation of equine sperm stored in the epididymis at 4 °C for 24, 48, 72 and 96 h. *Theriogenology.* 58:401-404.
8. James AN (2004): Preservation of sperm harvested from the rat, caprine, equine and bovine epididymis. PhD Thesis. Faculty of the Louisiana State University and Agricultural and Mechanical College, Baton Rouge, 229 pp.
9. Johnson L, Amann RP, Pickett BW (1980): Maturation of equine epididymal spermatozoa. *Am J Vet Res.* 41:1190-1196.
10. Martinez-Pastor F, Macias VG, Alvarez M, Chamorro C, Herraes P, Paz P, Anel L (2006): Comparison of two methods for obtaining spermatozoa from the cauda epididymis of Iberian red deer. *Theriogenology.* 65:471-485.
11. Morris LHA, Tiplady C, Allen WR (2002): The in vivo fertility of cauda epididymal spermatozoa in the horse. *Theriogenology.* 58:643-646.
12. Morris LHA (2004): Low dose insemination in the mare: an update. *Anim Reprod Sci.* 82:625-632.

13. Muradás PR, Weiss RR, Kozicki LE, Granemann LC, Santos IW, Pimpão CT (2006): Alguns parâmetros de viabilidade de espermatozóides equinos colhidos por vagina artificial e por lavagem da cauda do epidídimo. Arch Vet Sci. 11:69-74.
14. Neild D, Miragaya M, Chaves G, Pinto M, Alonso A, Gambarotta M, Losinno L, Aguero A (2006): Cryopreservation of cauda epididymis spermatozoa from slaughterhouse testicles 24 h after ground transportation. Anim Reprod Sci. 94:92-95.
15. Papa FO, Melo CM, Fioratti EG, Dell'Aqua Jr JA, Zahn FS, Alvarenga MA (2008): Freezing of stallion epididymal sperm. Anim Reprod Sci. 107:101-111.
16. Pasquini DF, Melo CM, Papa FO, Fioratti EG, Landim-Alvarenga FC, Alvarenga MA, Zahn FS, De Vita B, Dell'Aqua Jr (2008). Effects of seminal plasma and sperm motility factors on viability of epididymal sperm of stallions. Anim Reprod Sci. 107:338-339.

## Influence of follicle populations on equine oocyte quality

Andreas Vernunft, Hannelore Alm, Wilhelm Kanitz, Helmut Torner\*

Research Institute for the Biology of Farm Animals, Dummerstorf

### Introduction

Development of assisted reproduction techniques in the horse based on *in vitro* procedures of embryo production have emerged in recent years and at the same time more horse breeders and breed associations became interested in these techniques. However, the *in vitro* embryo production is not very successful in the horse and only few foals have been born by using this technology (Galli *et al.* 2007). While the rate of chromosomal maturation of *in vitro* cultured horse oocytes is high, fertilisation rates *in vitro* are still not efficient (Hinrichs *et al.* 2005). This could be due to an impaired cytoplasmic maturation of these oocytes. In contrast to compact cumulus-oocyte-complexes (COC), equine oocytes with expanded cumulus cells reach sooner M2-stages of meiosis *in vitro* (Torner *et al.* 2007) and higher fertilisation rates after conventional IVF (Alm *et al.* 2001) or ICSI (Hinrichs *et al.* 2005). Expanded COCs show a consistent increase of mitochondrial activity in oocytes during *in vitro* maturation in contrast to compact COCs (Torner *et al.* 2007).

The aim of our study was to characterize cytoplasmic and structural changes of horse oocytes dependent on follicle quality.

### Materials and Methods

Therefore, 14 Mecklenburger Warmblood mares underwent repeated transvaginal ultrasound guided follicle aspiration. Aspiration sessions were performed 44 times during the heat of the mares to obtain oocytes from preovulatory follicles and subordinate follicle populations and 79 times oocytes were recovered from growing, progressive follicle populations before a dominant follicle had developed.

Every single oocyte was analysed for structural and cytoplasmic maturation. Therefore the oocytes were divided in groups depending on their cumulus morphology and incubated under culture conditions with brilliant cresyl blue stain immediately, to evaluate the glucose-6-phosphate dehydrogenase activity (G-6-PDH). For measuring the mitochondrial activity and aggregation as well as to evaluate the chromatin configuration, the oocytes were stained with Mito Tracker Orange and Hoechst 33342 stain parallel and fixed. The mitochondrial-specific fluorescent and cell-permeant probe MitoTracker Orange – fluorescent tetramethylrosamine (M-7510) is readily sequestered only by actively respiring organelles, depending upon their oxidative activity. Cells can be pre-labelled *in vitro* and the comparative fluorescence intensities of the mitochondria of these oocytes could be assessed (Torner *et al.* 2007).

### Results and Discussion

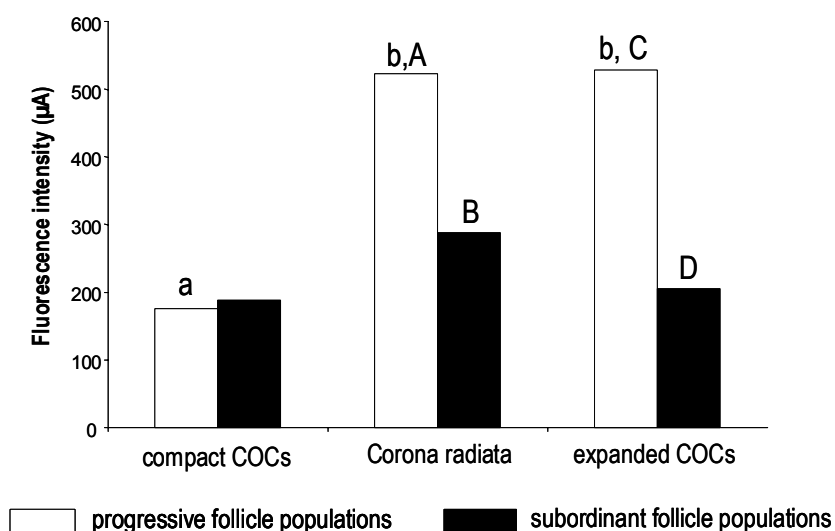
We expected to obtain COCs from mature follicles by aspirating preovulatory follicles (Ginther *et al.* 2007), COCs from follicles in different stages of atresia by aspirating subordinate follicles at the end of the heat (Watson *et al.* 2002) and COCs from a greater number of young, viable follicles by

---

\* torner@fhn-dummerstorf.de

aspiring progressive follicle populations before a dominant follicle had developed (Gastal *et al.* 1997; Kanitz *et al.* 2000). At least steroid analysis of the follicle fluid could confirm the clinical deviation of the follicle populations.

Our results did not show an impact of the follicle population upon the G-6-PDH-activity and no link between the G-6-PDH-activity and other parameters could be found. But we observed that progressive follicle populations consisting of viable follicles, contained significant more oocytes with a compact cumulus, fibrillar chromatin and a higher mitochondrial activity, while subordinate follicle populations consisting of atretic follicles, had more oocytes with a expanded cumulus, condensed chromatin and a decreased mitochondrial activity ( $p < 0.05$ ). Only in oocytes from these follicle populations we observed pycnotic chromatin.



**Fig. 1:** Fluorescence intensity/oocyte (LSM) based on vital labelling of metabolic active mitochondria in horse oocytes related to their COC morphology and their origin follicle population, a:b  $p < 0.001$  (between COC-groups), A:B  $p = 0.11$ ; C:D  $p < 0.05$  (within COC-groups)

Higher levels of mitochondrial activity were found in oocytes with an expanded cumulus or with a corona radiata than in oocytes with a compact cumulus. As the analysis showed no significant differences between oocytes with expanded cumulus or corona radiata, it could be inferred that they belong to the same oocyte population. Moreover, oocytes with expanded cumulus had a significant higher mitochondrial activity, if they come from a progressive follicle population ( $p < 0.05$ ).

## Conclusion

The follicle population originating the oocyte significantly influences parameters of its quality. Therefore the origin of the oocyte should be more noticed in programmes of in vitro embryo production in the future.

**References**

1. Galli C, Colleoni S, Duchi R, Lagutina I, Lazzari G (2007): Developmental competence of equine oocytes and embryos obtained by in vitro procedures ranging from in vitro maturation and ICSI to embryo culture, cryopreservation and somatic cell nuclear transfer. *Anim Reprod Sci* 98:39-55.
2. Hinrichs K, Choi YH, Love LB, Varner DD, Love CC, Walckenaer BE (2005): Chromatin configuration within the germinal vesicle of horse oocytes: changes post mortem and relationship to meiotic and developmental competence. *Biol Reprod* 72:1142-1150.
3. Torner H, Alm H, Kanitz W, Goellnitz K, Becker F, Poehland R, Bruessow K-P, Tuchscherer A (2007): Effect of initial cumulus morphologie on meiotic dynamic and status of mitochondria in horse oocytes during IVM. *Reprod Dom Anim* 42:176-183.
4. Alm H, Torner H, Blotter S, Nuernberg G, Kanitz W (2001): Effect of sperm cryopreservation and treatment with calcium ionophore or heparin on in vitro fertilization of horse oocytes. *Theriogenology* 56:817-829.
5. Ginther OJ, Gastal EL, Gastal MO, Siddiqui MA, Beg MA (2007): Relationships of follicle versus oocyte maturity to ultrasound morphology, blood flow, and hormone concentrations of the preovulatory follicle in mares. *Biol.Reprod.* 77:202-208.
6. Watson ED, Thomassen R, Steele M, Heald M, Leask R, Groome NP, Riley SC (2002): Concentrations of inhibin, progesterone and oestradiol in fluid from dominant and subordinate follicles from mares during spring transition and the breeding season. *Anim Reprod.Sci* 74:55-67.
7. Gastal EL, Gastal MO, Bergfelt DR, Ginther OJ (1997): Role of diameter differences among follicles in selection of a future dominant follicle in mares. *Biol.Reprod.* 57:1320-1327.
8. Kanitz W, Alm H, Becker F, Nuernberg G, Kurth J, Hinrichs K: Repeated follicle aspiration in mares: consequences for follicle growth and oocyte quality. *J Reprod Fertil Suppl* 56:463-472.

## Reproductive Diagnostics in maiden warmblood stallions – effect of semen collection practices on outcome of breeding soundness evaluation

Pamela Peters<sup>1,2</sup>, Gunilla Martinsson<sup>2</sup>, Melanie Köllmann<sup>1</sup>, Erich Klug<sup>1</sup>, Jutta Klewitz<sup>1</sup>, Harald Sieme<sup>\*1</sup>

<sup>1</sup>Clinic for Horses and Reproductive Unit of Clinics, University of Veterinary Medicine Hannover Foundation; Hannover, <sup>2</sup>National Stud Lower Saxony Celle, Celle

### Introduction

The stallion breeding soundness examination has traditionally been used to evaluate the reproductive characteristics and capabilities of a stallion as a means of predicting his inherent breeding potential and reproductive efficiency under standard management conditions. Knowledge of this has become more and more important in young stallions after sales and preceding their first breeding season, because of the high risk for the owners to put a questionable breeding candidate in breeding stock. The “golden standard” used for breeding soundness evaluation in stallions has been reported by Kenney *et al.* (1983). The procedure is to collect two ejaculates one hour apart. With regard to total number of progressively motile and morphological normal spermatozoa per ejaculate (TNB)  $1 \times 10^9$  TNB has been set as a threshold value. In the German warmblood breed the breeding soundness evaluation is performed before the start of a stallion's breeding career and covers testicular dimensions, only. Based on testicle size the system developed by Love *et al.* (1991) allows for calculation of Daily Sperm Output (DSO). A once-daily collection period for 10 days is a standard recommendation to predict long-term daily sperm output (DSO) and it has been reported that the number of spermatozoa collected on the seventh day will approximate DSO. However, others suggested that the precision of this single-day estimation procedure was very low, but was improved by increasing the number of daily ejaculates evaluated. The effect of semen collection practices on sperm characteristics and on fertility of stallions 4–23 years of age has been studied previously (Sieme *et al.* 2004). In the present study we considered it appropriate to reinvestigate the precision of the predictive value of breeding soundness evaluation in young maiden warmblood stallions using two semen collection practices the 7 day, single-ejaculate-per-day model or the 1 day, two-ejaculate-1h-apart model.

### Material and Methods

During the experiment all young (3 years of age) maiden warmblood stallions (n=15) were clinically healthy. They were kept in boxes on straw and fed oats and hay three times daily. Water was freely available. After teaching the stallions to mount on a dummy the first ejaculate was collected. Two groups were generated and after 6 weeks of sexual rest the experiment was started. In group 1 (G1, n=7) two ejaculates were collected 1 hour apart. In group 2 (G2, n=8) with one ejaculate was collected daily over a period of seven (1 - 7) days. These semen collection practices were repeated five times in the period from March to September 2007 with an interval of 6 weeks between semen collection periods. The semen was collected with an artificial vagina (Hanover model, Minitüb,

---

\* Harald.Sieme@tiho-hannover.de

Landshut, Germany) on a dummy. Sterile gauze filtration sets were used in the collection devices. Immediately after collection aliquots of the raw ejaculates were placed into cryo-tubes (Eppendorf, Hamburg, Germany) and snap frozen in liquid nitrogen. In all experiments, semen evaluation was performed by the same experienced technician. The gel free semen was evaluated for volume and sperm concentration (SpermaCue®, Fa. Minitüb, Tiefenbach) and total sperm count (TSC) was calculated. Gel free semen was extended with skim milk extender (INRA 82) to a concentration of  $50 \times 10^6$  sperm/ml and evaluated for the percentages of progressively motile sperm (PMS), straight line velocity (VSL) and average path velocity (VAP) by MIKA Motion Analyser (Stroemberg.Mika, Montreux, CH). The percentages of membrane-intact (PMI; PI-negative) and acrosome-reacted sperm (PAS; FITC-PNA positive) in the FITC-PNA/PI-assay were determined flowcytometrically (Quanta SC, Beckman Coulter, Krefeld, Germany) after three hours and after storage for 24h at +5°C. The sperm chromatin structure assay SCSA was applied using the snap frozen samples following the procedure described elsewhere (Evenson & Jost 2000) the extent of DNA denaturation was expressed in terms of DNA fragmentation index (DFI).

## Results

The two ejaculates from the one hour apart model were different between the 1. and 2. ejaculate in TSC (10,2 Mrd., 6,5 Mrd.;  $p < 0.05$ ), PMS (after 3 h: 82.1 %, 83.4 %;  $p > 0.05$ ; after 24 h: 59.9 %, 61.3 %;  $p > 0.05$ ), PAS (19.9 %, 15.0 %;  $p < 0.05$ ), and DFI (14.7 %, 14.2 %,  $p > 0.05$ ). The results from the one hour apart model were compared to the 7 day single-ejaculate-per-day model. The total sperm count came out with a major difference between the models (G1: 8,44 Mrd, G2: 6,28 Mrd;  $p < 0.05$ ). There was no significant difference in PMS and PMI neither after 3hours storage (G1: 84.0 %, G2: 85.8 %;  $p > 0.05$ ; G1: 60.7 %, G2: 60.3;  $p > 0.05$ ) nor after 24 hours (G1: 63.8 %, G2: 68.7 %;  $p > 0.05$ ; G1: 52.3, G2: 49.2;  $p > 0.05$ ). PAS was higher in group 2 (3h: 18.9 %; 24h: 24 %) than in group1 ( 3h: 14.3 %; 24h: 17.7 %) ( $p < 0.05$ ). The extent of DNA denaturation expressed as DFI was higher in group 1 vs group 2 (14.4 %, 6.6 %;  $p < 0.05$ ).

## Conclusion

The present study revealed that the two semen collection practices the 7 day, single-ejaculate-per-day model or the 1 day, two-ejaculate-1h-apart model were not significantly different with regard to prediction of sperm production in young maiden warmblood stallions. However, the 7 day, single-ejaculate-per-day model was attended by increased percentages of acrosomal damaged sperm but higher sperm chromatin integrity when compared to the 1 day, two-ejaculate-1h-apart model.

## References

1. Kenney RM *et al.* (1983): Manual for clinical fertility evaluation of the stallion. Hastings, Neb, Society for Theriogenology.
2. Love CC, Garcia MC, Riera FR, Kenney RM (1991): Evaluation of measures taken by ultrasonography and caliper to estimate testicular volume and predict daily sperm output in the stallion. J Reprod Fertil Suppl. 1991;44:99-105.
3. Sieme H, Katila T, Klug E (2004). Effect of semen collection practices on sperm characteristics before and after storage and on fertility of stallions. Theriogenology 61, 769-784.
4. Evenson DP, Jost L (2000): Sperm chromatin structure assay is useful for fertility assessment. Methods in Cell Science, 1-20.

## Immunization against GnRH in horses with Improvac® and Equity™: Indications, short and long time effects, perspectives

**Dominik Burger<sup>1\*</sup>, Marianne Vidament<sup>2</sup>, Fredi Janett<sup>3</sup>, Harald Sieme<sup>4</sup>, Max Dobretsberger<sup>5</sup>, Rico Thun<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>National Stud, Avenches (Switzerland); <sup>2</sup>UMR INRA-CNRS-University Tours-Haras Nationaux, Nouzilly (France); <sup>3</sup>Clinic for Reproductive Medicine, University of Zurich (Switzerland);

<sup>4</sup>Reproductive Unit of Clinics, University of Veterinary Medicine, Hannover (Germany); <sup>5</sup>Federal Stud, Piber/ Spanish Riding School, Vienna (Austria)

### Introduction and indications

There are numerous indications for suppressing reproductive endocrine function in horses, the most frequent being the inhibition of undesirable sexual behaviour. Immunization against GnRH offers a viable and reversible alternative to surgical or hormonal castration by circumventing surgical risk, frequent drug administration and residue problems (Stout & Colenbrander 2004). Furthermore, GnRH vaccination may prove to be a therapeutic alternative for the treatment of equine arteritis virus (EAV) shedder stallions (Burger *et al.* 2006). Since 1985, several studies have been published investigating the anti-GnRH effect on reproductive activity, some documenting effective suppression of gonadal function along with a subsequent reversal of these effects, while others documented greater individual variation and less reliable results. In 1998, an anti-GnRH vaccine (Improvac®, Pfizer Animal Health, Australia) has become commercially available to control boar taint in pigs and since 2009 is also registered in the EU. In 2001, Equity™, produced from the same company and with a modified formulation, was licensed for specific use in mares in Australia and New Zealand. In a short time, both vaccines have since been widely used in the horse industry.

In a study by Imboden *et al.* (2006) the effect of vaccination with Improvac® on reproductive cyclicity, plasma progesterone and estradiol-17 $\beta$  concentrations and antibody titres over 100 weeks was investigated using 18 mature mares. 9 mares were immunized twice with 2 mL (400  $\mu$ g GnRH-protein conjugate) of Improvac® administered intramuscularly, 4 weeks apart. A study from Australia (Elhay *et al.* 2007) documents the effect of Equity™ on 24 mares (12 treated, 12 control) also using the same two-dose immunization regime. Card *et al.* (2007) performed a placebo-controlled field study in 82 foaling mares, 61 treated twice 4 weeks apart. All mares were pasture bred in the 2 following seasons. In the only controlled study on Equity™ in stallions (Janett *et al.* 2009) 8 sexually experienced stallions (6-15 years old) were used. 5 stallions were immunized 3 times at an interval of 4 and 8 weeks, respectively, with 200  $\mu$ g of Equity™. Plasma testosterone concentrations, GnRH antibody titers, semen quality and sexual behaviour were determined weekly during 52 weeks.

In addition, we currently evaluate the short and long time effects of GnRH vaccination in an international questionnaire based field study, carried out with 526 horses of various breeds and ages, vaccinated once, twice or more with 200 or 400  $\mu$ g of Improvac® (868 vaccinations) or Equity™ (203 vaccinations), including 50 permanent EAV-shedding stallions aged 3-25 years vaccinated twice 4 weeks apart with either 400  $\mu$ g of Improvac® (21 stallions) or Equity™ (29 stallions).

---

\* dominique.burger@haras.admin.ch



## Effects

### Short time effects

Results of Imboden *et al.* (2006) in mares demonstrate that all with Improvac® vaccinated mares ceased reproductive cyclicity within 8 weeks after the first injection and ovarian activity remained suppressed for a minimum of 23 weeks. 5 mares resumed cyclicity while 3 mares showed only follicular activity and one mare remained completely suppressed for the entire study duration of 100 weeks. In spite of ovarian suppression, estradiol-17 $\beta$  concentrations were not significantly influenced. 4/9 mares expressed sporadic and one mare continuous oestrous behaviour. In the study of Elhay *et al.* (2007), all mares responded to vaccination with Equity™, the effect lasting for a minimum of 3 months. In the field study of Card *et al.* (2007), 4 weeks after the second dose, 60/61 (98 %) of immunized mares were anoestrous or transitional. Most vaccinated mares (88 %) were detected cycling in the following breeding season and 98 % two years later, respectively.

In stallions, Janett *et al.* (2009) found the total sperm number, percentage of normal sperm and motility of all treated stallions continuously decreasing after the second vaccination. However, semen production was never entirely suppressed. All the above parameters tended towards prevaccination levels 10-12 months after initiation of the study. Decrease in libido was significant but varied individually occurring 13-18 weeks after the first vaccination and lasting 10-32 weeks. While the decrease in one stallion was only slight, the remaining four showed gelding like behaviour. At the end of the experiment, 4/5 stallions regained their original libido and one stallion remained suppressed. Preliminary results of our field study using 40 non-breeding stallions with libido problems demonstrate, that 33 (82.5 %) responded with a decrease in libido, the duration of which varied greatly among single individuals.

### Long time effects

To detect long time effects of GnRH immunization and resumption of reproductive activity, progesterone in the mare and testosterone in the stallion have been found to be good indicators, whereas GnRH antibody titres are not reliable. All mares in the studies of Imboden *et al.* (2006) as well as of Elhay *et al.* (2007) showed an immediate and distinct antibody response after the first vaccination. Antibody titers, however, were not clearly related to the duration or the degree of ovarian suppression. In the stallion (Janett *et al.* 2009) individual GnRH antibody titres peaked 2 months after the first immunization and remained high until the end of the study. Plasma testosterone concentrations decreased significantly in this study: starting at 2 weeks after the second vaccination only low concentrations (<0.1-0.5 ng/ mL plasma) were observed in 4/5 stallions. Plasma testosterone remained suppressed for at least 6 months. Until the end of the experiment 2 stallions reached prevaccination testosterone values. Also in our field study, only 19/27 stallions (70.4 %) showed normal values after 1 year, whereas 8 stallions (29.6 %) had still basal values, 3 (11.1 %) of them even after 2 years.

In all three experiments, fertility of vaccinated horses has not been documented. In our current study, 34/50 stallions were supposed to breed the year after: 31 showed normal fertility, whereas 3 stallions (8.8 %) were no more usable for breeding (too low testosterone level). In their study on mares, Card *et al.* (2007) found 75 % of the vaccinated mares pregnant after pasture exposure one year after vaccination and 90 % had confirmed pregnancies after two years.

### Effects on EAV shedding stallions

In the stallion, persistence of the equine arteritis virus in the accessory sex glands has been shown to be androgen dependent. At present castration is the only successful treatment. In our current field study, EAV could no longer be isolated by RT-PCR assay from the semen of 38/40 vaccinated stallions (95 %) 2-8 months after the first immunization and from all subsequent semen collections. Ten stallions have not yet been evaluated because of too short intervals since vaccinations. All EAV-stallions having converted after GnRH immunization kept their non-shedding status.

### **Adverse effects of the vaccines**

In the Improvac® study of Imboden *et al.* (2006), 8/9 mares showed reactions of varying severity and duration, including swelling and pain at the injection site, stiffness of the neck, pyrexia and apathy, which were more serious after the booster injection. Considerable adverse effects after Improvac® were also observed in our study: 2 horses developed an anaphylactic shock, leading to the death of one of them, an 18-year-old stallion. In practice the simultaneous treatment of 2 gr Phenylbutazone over 3 days is nowadays commonly used by practitioners when treating with Improvac®. In the Equity™ studies of Janett *et al.* (2009) and Elhay *et al.* (2007), approximately 40 % vaccinated horses reacted with a transient slightly raised and flat swelling of the skin following first or second immunization. No further complications were recorded.

### **Conclusions and perspectives**

Obtained results in the experimental studies and observations in the field demonstrate that active immunization with both Equity™ and Improvac® against GnRH can reliably suppress testicular and ovarian function. This suggests that mentioned GnRH vaccines can be a useful tool for temporary management of undesirable sexual behaviour in adult stallions, whereas oestrous behaviour in mares may occur in approximately 50 % in spite of ovarian suppression. Manifestation of oestrous behaviour in anovulatory mares and of libido in castrated stallions is a phenomenon that has also been described following surgical castration. Additionally, our results demonstrate that vaccination against GnRH represents a very promising method for successfully treating EAV-shedding breeding stallions. No difference of efficacy neither of the two vaccine formulations nor of the dosage of Improvac® (200 or 400 µg) could be found in the field experiences so far. However it must be noted, that the vaccine Equity™ appears to be much safer for use in horses than Improvac®. Unfortunately, Equity™ is not yet registered outside of Australia and New Zealand.

Despite these positive results, the duration of the inhibitory effect is highly variable, not clearly related to GnRH antibody titers and resumption of sexual activity and reversal can not be guaranteed. Especially in stallions, some doubts remain about long term effects on their reproductive potential. Also in mares, a persistent anoestrous state has been anecdotally reported by Australian practitioners after multiple vaccinations of young thoroughbred mares. The minimal age of vaccinated animals, dosage, number and interval of booster vaccinations required for an optimal effect need further investigation and are currently being evaluated in the field. For stallions with too low testosterone level over one year after vaccination, some promising trials aiming to support the GnRH axis during breeding season either with busereline (subcutaneous or implant) or desloreline (implant) are actually taking place.

**References**

1. Burger D, Janett F, Vidament F, Stump R, Fortier G, Imboden I, Thun R (2006): Immunization against GnRH in adult stallions: effects on semen characteristics, behaviour and shedding of equine arteritis virus. *Anim. Reprod. Sci.* 94, 107-111.
2. Card C, Raz T, LeHeiget R, Sibert G (2007): GnRF Immunization in Mares: Ovarian Function, Return to Caying, and Fertility. *Proceedings of the Annual Convention of the AAEP – Orlando, Florida*, 576-577.
3. Elhay M, Newbold A, Britton A, Turkley P, Dowsett K, Walker J (2007): Suppression of behavioural and physiological oestrus in the mare by vaccination against GnRH. *Aust. Vet. J.* 85, 39-45.
4. Imboden I, Janett F, Burger D, Crowe MA, Hässig M, Thun R (2006): Influence of immunization against GnRH on reproductive cyclicity and estrous behavior in the mare. *Theriogenology* 66, 1866-1875.
5. Janett F, Stump R, Burger D, Thun R (2009): Suppression of testicular function and sexual behaviour by vaccination against GnRH (Equity<sup>TM</sup>) in the adult stallion. *Animal Reproduction Science* 115, 88-102.
6. Stout TAE, Colenbrander B (2004): Suppressing reproductive activity in horses using GnRH vaccines, antagonists or agonists. *Anim. Reprod. Sci.* 82-83, 633-643.





**5. Leipziger  
Tierärztekongress**  
mit Industrieausstellung  
**21. bis 23. Januar 2010**

Schwerpunkt

**Hund / Katze**

Vervuert I, Aschenbach JR, Gäbel G, Dauschies A (Hrsg.)  
LBH: Proceedings 5. Leipziger Tierärztekongress  
Ausgabe in zwei Bänden: ISBN 978-3-86583-401-0  
Band 1 separat: ISBN 978-3-86583-441-6



## **Zytologie vs. Histologie – reicht die Feinnadelaspiration oder brauche ich eine Biopsie?**

**Stella A. Fuchs\***

Klinik für Kleintiere, Universität Leipzig

Die Zytologie erlangte in den letzten Jahren einen immer größeren diagnostischen Stellenwert in der Veterinärmedizin. Mit nur geringfügigem instrumentellen Aufwand kann Probenmaterial gewonnen und daraus Präparate hergestellt werden. So ist es auch in der tierärztlichen Praxis möglich, Präparate herzustellen und bei der nötigen Erfahrung auch auszuwerten. Die Untersuchungsergebnisse können innerhalb weniger Minuten vorliegen und den weiteren Therapieplan mitbestimmen. In der Regel ist die Methode nur wenig invasiv und eine Sedation oder Anästhesie des Patienten nicht erforderlich.

Aufgrund der Einfachheit dieses Verfahrens entsteht gleichzeitig die Gefahr, die Aussagekraft zu überschätzen und Fehldiagnosen zu stellen, die fatale Folgen haben können. Sind die eigenen Grenzen und die Grenzen der Zytologie bekannt, kann die Zytologie als hilfreiches Diagnostikum zusätzlich zur Histopathologie dienen.

Aufgrund der Tatsache, dass in zytologischen Präparaten nur einzelne Zellen zur Untersuchung und Beurteilung vorliegen, ist es in der Regel nur möglich, eine Neoplasie von einem nicht tumorösen Prozess abzugrenzen. Unter Umständen gelingt die grobe Klassifizierung eines Tumors. Eine Aussage über die Gewebearchitektur, über das Wachstumsverhalten und Invasivität in das angrenzende Gewebe, welches insbesondere bei der Beurteilung von mesenchymalen Tumoren entscheidend für die exakte Diagnose und Prognose ist, kann indes nicht getroffen werden. So ist genau an dieser Stelle die histopathologische Diagnose von entscheidender Bedeutung. Vor allem bei den sogenannten Rundzelltumoren erscheint die Diagnose in der Zytologie oft eindeutig, aber für die optimale Therapieplanung ist ein genaues Staging und damit die histopathologische Diagnose notwendig.

Insbesondere wenn die Zellen des zugrunde liegenden pathologischen Prozesses nur vereinzelt im Untersuchungsgut vorkommen, können Begleitreaktionen, z.B. Entzündungsreaktionen, überbewertet werden und zu einer falschen Diagnose verleiten. Eine falsche Einschätzung der Malignitätskriterien spielt vor allem bei relativ gut differenzierten bösartigen Tumoren eine Rolle bei der Fehlinterpretation. Ebenso ist die Unterscheidung von Hyperplasien und tumorartigen Gewebsneubildungen in zytologischen Präparaten manchmal nicht möglich.

Vor allem das Vorkommen von falsch negativen Befunden, wie es im zytologischen Präparat häufiger vorkommt, da spezifische Veränderungen (z.B. Entzündungen, Tumoren) nicht erfasst bzw. nicht als solche erkannt werden, bedingen eine geringere diagnostische Sensitivität im Vergleich zur konventionellen histologischen Diagnosestellung.

Egal ob Zytologie oder Histopathologie, eine korrekte Diagnose kann nur mit Hilfe einer gut auswertbaren Probe der Veränderung gestellt werden. Unabdingbare Voraussetzungen hierfür sind

---

\* fuchs@kleintierklinik.uni-leipzig.de

eine technisch saubere Gewinnung von Probenmaterial, richtige Fixierung und die anschließend sorgfältige Anfertigung der Präparate.

Primäre Aufgabe der Zytologie ist die Differenzierung von entzündlichen, neoplastischen oder hyperplastischen Reaktionen. Bei Neoplasien werden benigne von malignen unterschieden. Die Beurteilung erfolgt anhand spezifischer Malignitätskriterien, die aus einer asynchronen Entwicklung und Zellproliferation ohne normale Differenzierung der Zellen resultieren. Malignitätskriterien sind unter anderem Anisozytose, Anisokaryose, Mehrkernigkeit, atypische Mitosen, Veränderungen des Kern-Zytoplasma-Verhältnisses und verschiedene mehr. Lassen sich mehr als 3 Malignitätskriterien an einem hohen Prozentsatz der Zellen erkennen, kann von einem malignen Prozess ausgegangen werden. Unter Umständen gelingt die grobe Klassifizierung des Tumors je nach Gewebeer sprung in epitheliale, mesenchymale Neoplasien oder Rundzelltumore. Wobei Rundzelltumore aufgrund zytomorphologischer Eigenschaften eine reine zytologische Gruppe darstellen. Für die exakte Klassifizierung und das Tumorstaging ist die histopathologische Untersuchung zwingend notwendig.

Die Organe des lymphatischen Systems werden häufig zytologisch untersucht. Gut zugänglich für einfache Feinnadelaspirationsbiopsien sind die äußeren Lymphknoten, mit etwas mehr Aufwand und in Anästhesie oder Sedation können auch Milz, innere Lymphknoten und der Thymus punktiert werden. Aufgrund der ähnlichen Zellpopulationen innerhalb dieser Organe können Veränderungen in folgende zytodiagnostische Kategorien eingeteilt werden: normales Gewebe, reaktives oder hyperplastisches Gewebe, Entzündung, Metastase, primäre Neoplasie oder extramedulläre Hämatopoese. Indikationen für eine Punktion eines oder mehrerer dieser Organe sind Vergrößerung der Organe, Suche nach Metastasen und die Klassifikation von Lymphomen. In fast allen Fällen kann durch die Zytologie eine Diagnose gestellt werden, eine Biopsie für die Histopathologie wird oft nur in unsicheren Fällen oder zum genauen Staging benötigt. Gerade die Zellen maligner Neoplasien sind äußerst fragil und werden oft durch die Aspiration und Ausstrichtechnik zerstört, die Präparate enthalten dann einen nur geringen Anteil auswertbarer Zellen. Stark vergrößerte Lymphknoten enthalten häufig einen hohen Anteil an nekrotischen Zellen, sodass relevante Zellen in der Masse nicht erkannt werden. Bestehen trotz mehrmaliger Versuche noch Unsicherheiten in der Diagnose, sollte zur Absicherung eine Lymphknotenbiopsie für die histopathologische Untersuchung erfolgen.

Indikationen für eine Milzpunktion sind eine palpatorische Splenomegalie oder Veränderungen im Röntgenbild oder Ultraschall, die eine Hyperplasie oder infiltrative Erkrankung vermuten lassen. Bei Erkrankungen des Knochenmarks kann eine Milzpunktion wichtige Hinweise zur Hämatopoese liefern. Kontraindikationen sind ausgeprägte Thrombozytopenien sowie Störungen der plasmatischen Blutgerinnung. Eine Gerinnungsanalyse vor Punktion macht das Risiko eines größeren intraabdominalen Blutverlustes kalkulierbar und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen können ergriffen werden. Da die Milz ein blutreiches, parenchymatöses Organ ist, sind die Präparate der Feinnadelaspiration häufig stark mit Blut kontaminiert. Die Zellen werden im Blutkuchen eingebacken und können nicht mehr zur Diagnose herangezogen werden. Aus diesem Grund ist die Technik ohne Aspiration zu bevorzugen, hier wird die Nadel ohne Aspiration mehrmals vor- und zurückgeschoben und das Zellmaterial gelangt so in das Kanülenlumen. Da die Milz ein stark reaktives Organ ist und häufig verschiedene Befunde nebeneinander vorkommen, bedarf es daher einiger Erfahrung in der Milzzytologie. Alternativ zur Feinnadelbiopsie und Zytologie ist die histopathologische Untersuchung einer Biopsie nur über einen operativen abdominalen Eingriff möglich.



Ein weiteres Einsatzgebiet für die Feinnadelaspirationsbiopsie ist die Leberdiagnostik. Die Feinnadelaspirationsbiopsie der Leber ist praktisch und ökonomisch. Allerdings müssen die Grenzen bekannt sein, sonst können unkomplette oder inakurate Informationen entstehen. Die Leberzytologie ist nützlich in der initialen Diagnostik einer Hepatomegalie. Ursachen können eine feline hepatische Lipidose, Lymphome, myeloproliferative Neoplasien, Mastzelltumore, hepatozelluläre Karzinome oder die Kortikosteroid-Hepatopathie oder Amyloidose sein. Außerdem können primäre oder metastatische Neoplasien oder fokale Infektionen, die ultrasonographisch festgestellt wurden, zytologisch charakterisiert werden. Es ist aber nicht möglich gutartige, fokale entzündliche Prozesse von chronisch-progressiven Erkrankungen zu differenzieren. Bei entzündlichen Prozessen in der Leber kann ein falscher Eindruck entstehen, weil die Gewebearchitektur nicht mitbeurteilt und Veränderungen nicht quantifiziert werden können. Ebenso wenig ist es möglich, zwischen nodulärer regenerativer Hyperplasie oder benigner Entzündungsreaktion und hepatozellulären zytoplasmatischen Veränderungen zu unterscheiden. Für eine korrekte Diagnose, Prognose und Therapie ist die histologische Untersuchung zwingend erforderlich. Blutgerinnungsstörungen sind wie bei der Milzpunktion eine Kontraindikation. Sind ein oder mehrere Gerinnungstests abnormal, kann unter Umständen eine zeitweilige Verbesserung durch eine subkutane Injektion von Vitamin K1 erreicht werden. Größere Schwierigkeiten macht eine Thrombozytopenie, Werte unter 20.000/ $\mu$ l gehen mit erhöhter Blutungsgefahr einher. Die Verabreichung von plättchenreichem Plasma kann helfen, allerdings steht dieses nicht immer zur Verfügung. Werte zwischen 20.000 und 50.000/ $\mu$ l stellen eine relative Kontraindikation dar. Die Notwendigkeit der Punktion sollte genau überdacht und das Nutzen-Risiko-Verhältnis abgewogen werden. Stellen sich im Ultraschall große, gekammerte Läsionen in der Leber eines älteren Hundes, insbesondere DSH oder Golden Retrievers, dar, besteht ebenfalls eine Kontraindikation. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Hämangiosarkom vorliegt ist hoch, die Möglichkeit eine zytologische Diagnose zu stellen ist gering und die Gefahr der Ruptur ist gegeben. In diesem Fall sollte mittels Ultraschall nach Metastasen gesucht werden und die explorative Chirurgie als diagnostische und therapeutische Option gewählt werden. Aufgrund der Blutfülle des Organs und der Kontaminationsgefahr mit Blut, ist zunächst bei der Feinnadelaspiration die Technik ohne Aspiration der Vorzug zu geben. Kann auf diese Weise nicht genügend Zellmaterial gewonnen und auswertbare Präparate hergestellt werden, kann auch die Aspiration versucht werden.

Grundsätzlich gilt die Histopathologie als der Goldstandard in der Diagnostik. Dennoch können mithilfe der Zytologie in vielen Fällen wichtige Informationen über die Genese einer Erkrankung gewonnen werden und unter Umständen eine Diagnose gestellt werden. Insbesondere bei den Organen des lymphatischen Systems können schnell und einfach Diagnosen gestellt werden und entsprechende Therapien eingeleitet werden, sofern man auf ein genaues Tumorstaging verzichten kann. Andere Organe, wie zum Beispiel die Leber, sind für die Zytodiagnostik nur sehr eingeschränkt nützlich und machen histopathologische Untersuchungen zwingend erforderlich. Ist man sich dieser „natürlichen“ und seiner eigenen Grenzen bewusst, kann die Zytologie als ein relativ sicheres, zusätzliches Diagnostikum genutzt werden. In den meisten Fällen kann zumindest eine Richtung bestimmt werden, wo sich ein Prozess hin entwickelt. Für die feine Klassifizierung, wie es insbesondere zum Tumorstaging notwendig ist, ist und bleibt die Histopathologie ein Muss.

## **Röntgen zur Metastasensuche! ... oder kann die bildgebende Diagnostik mehr bieten?**

**Eberhard Ludewig\*<sup>1</sup>, Dorothee Krastel<sup>1</sup>, Julia Buchholz<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Klinik für Kleintiere, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig; <sup>2</sup>AOI Animal Oncology and Imaging Center, Hünenberg-Zug (CH)

### **Bedarf**

Die gegenwärtige rasante Entwicklung der veterinärmedizinischen Onkologie wird durch verschiedene Faktoren geprägt:

(1.) Haustiere werden zunehmend als Familienmitglieder wahrgenommen. Entsprechend dieses sozialen Status erfahren sie bei der Prophylaxe und Therapie von Krankheiten ein hohes Maß an Zuwendung. Diese Fürsorge trägt dazu bei, dass die Lebenserwartung ansteigt und damit altersbedingte Erkrankungen häufiger vorkommen. Zu diesen Erkrankungen gehören Tumoren. Tierbesitzer stehen einer Tumorthherapie zunehmend offener gegenüber. Das ist selbst dann der Fall, wenn lediglich eine palliative Therapie möglich ist.

(2.) Das Spektrum in der Veterinärmedizin eingesetzter therapeutischer Verfahren ist breiter geworden. Die Tumorthherapie kann aus chirurgischer Intervention, Chemotherapie, Strahlentherapie, photodynamischer Therapie, Immunotherapie oder einer Kombination unterschiedlicher Methoden bestehen. Die kontinuierliche Optimierung von Behandlungsprotokollen hat zu deutlich verbesserten Behandlungsergebnissen geführt. Diese Erfahrungen finden in international anerkannten therapeutischen Konzepten in der onkologischen Chirurgie sowie in der Chemo- und Strahlentherapie ihren Niederschlag. Auch beim Tier ist es möglich, die Therapie auf die spezifischen individuellen Bedürfnisse des Patienten auszurichten. Die Entwicklung in der Veterinärmedizin hat dabei von den Fortschritten in der humanmedizinischen Onkologie profitiert.

(3.) Im Zuge der auf dem Gebiet der Therapie erzielten Fortschritte sind auch die Anforderungen an die Diagnostik (Tumortypisierung mit zytologischen, histologischen, histochemischen und molekularbiologischen Methoden, Staging mit bildgebenden Verfahren, ...) gestiegen. Die veterinärmedizinische Radiologie ist in der Lage, diesen zu entsprechen.

(4.) Die Entwicklung von Kompetenzen auf dem Gebiet der veterinärmedizinischen Onkologie hat mit der Ausbildung von Spezialisten in der medizinischen Onkologie (Dipl. ECVIM-ACVIM) und Radioonkologie (Dipl. ACVR) eine hohe Qualität erreicht. Die Gründung spezialisierter onkologischer Einrichtungen bzw. Abteilungen sowie die Etablierung von Plattformen des wissenschaftlichen Austauschs zwischen den Experten der beteiligten Disziplinen (z.B. European Society of Veterinary Oncology (ESVONC), Veterinary Cancer Society (VCS), American College of Veterinary Radiology – Radiation Oncology, nationale Gruppen) sind Ausdruck der Expertise.

---

\* ludewig@kleintierklinik.uni-leipzig.de

## **Ziele**

Die radiologische Diagnostik nimmt in der Erkennung, der Stadieneinteilung, der Therapieplanung und -kontrolle von Tumorerkrankungen eine zentrale Stellung ein. Aufgaben und Ziele der Anwendung bildgebender Verfahren bei Tumorerkrankungen können wie folgt zusammengefasst werden:

1. Nachweis der Tumorerkrankung (eines Primärtumors bzw. von Metastasen)
2. Charakterisierung der Neoplasie
  - Wachstumsverhalten, Stadium
  - Metastasensuche
  - Nachweis sekundärer Läsionen (z.B. Spontanfrakturen, Entzündungsreaktionen, Nekrosen)
  - Beschreibung topographischer Lagebeziehungen (Biopsieplanung)
3. Differenzialdiagnose
  - Abgrenzung gegenüber nicht tumorösen Erkrankungen
4. Therapieplanung (Strahlentherapie)
5. Verlaufskontrolle (Therapie, Rezidiv)

Tumoren sind meist komplexe Erkrankungen. Es besteht deshalb die Notwendigkeit, Diagnostik und Therapie den spezifischen Bedingungen anzupassen. Um die Ziele der Diagnostik konkret zu definieren, bedarf es – wenn die Behandlung des Patienten arbeitsteilig erfolgt – der engen Zusammenarbeit zwischen Therapeuten und Diagnostikern. Eine solche Herangehensweise lehnt sich an die sogenannten „Tumorboards“, also regelmäßig stattfindende Konferenzen von Vertretern unterschiedlicher humanmedizinischer Fachdisziplinen, an. Diese Konferenzen sind in der humanmedizinischen Onkologie das wichtigste Instrument, um individuelle Behandlungskonzepte festzulegen. Auch im Falle einer Personalunion, wie sie in der tierärztlichen Praxis meist vorzufinden ist, muss der behandelnde Tierarzt hinterfragen, (1.) welche diagnostischen Fragen mit welcher Genauigkeit vor Beginn der potenziellen Therapie geklärt werden müssen, (2.) welche therapeutischen Konsequenzen sich aus den generierten Informationen ergeben und (3.) wie der Therapieerfolg ggf. kontrolliert werden soll. Sowohl die Auswahl des/der anzuwendenden diagnostischen Verfahren (Röntgenuntersuchung, Ultraschalldiagnostik, Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Szintigraphie, ...) als auch der jeweiligen Untersuchungsprotokolle müssen spezifisch angepasst werden.

## **Methoden**

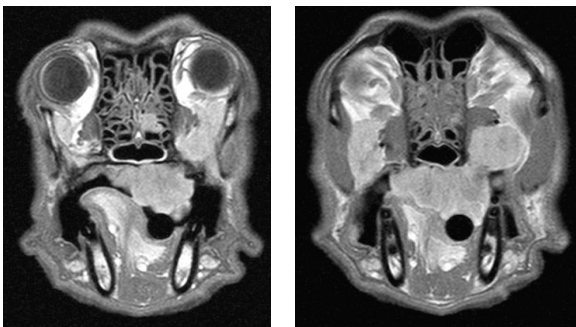
Röntgen- und Ultraschalldiagnostik nehmen aufgrund ihrer Methoden-immanenten Abbildungseigenschaften und der hohen Verfügbarkeit als initiale Untersuchungsverfahren bei der Diagnostik zahlreicher Tumorerkrankungen eine herausragende Stellung ein. Insbesondere durch die Kombination beider Verfahren gelingt es, bei zahlreichen Tumorentitäten den Tumor und ggf. vorhandene Metastasen zu detektieren. Eine Charakterisierung des Tumors ist unter bestimmten Voraussetzungen für eine Reihe von Tumoren ebenfalls möglich (Abb. 1). Weiterhin kann häufig bereits auf der Basis der Befunde der Röntgen- und/oder Ultraschalluntersuchung die Entnahme repräsentativer Gewebeproben geplant werden.

**Abb. 1:**

Rottweiler, weiblich, 9 Jahre.

Die Röntgenaufnahme des Humerus zeigt eine lytische Läsion, die von der Metaphyse ausgeht und aggressive Wachstumsmerkmale aufweist. Aufgrund der Lokalisation und des Charakters der Veränderung sowie des Signalelements kann die Knochenläsion mit hoher Wahrscheinlichkeit einem schnell wachsenden primären Knochentumor zugeordnet werden (histologische Diagnose: Osteosarkom)

Schnittbildverfahren (Computertomographie: CT, Magnetresonanztomographie: MRT) ermöglichen eine dezidierte Beschreibung der Läsion (u.a. über die Art des Wachstums, über Lagebeziehungen) (Abb. 2) und sind zum Nachweis einer Metastasierung sehr gut geeignet. Neben der Analyse der morpho-logischen Situation können Informationen zur Funktion (z.B. Perfusionsmessung, funktionelle MRT) gewonnen werden. Darüber hinaus sind die Bilddatensätze der Schnittbilduntersuchung (meist CT) für Planung der Strahlentherapie von Tumoren in anatomisch komplexen Regionen eine essentielle Voraussetzung.

**Abb. 2:**

Golden Retriever, weiblich, 9 Jahre.

Die MRT-Untersuchung zeigt eine Masse, die sich vom Gaumen bis in den Retrobulbärraum erstreckt (histologische Diagnose: Melanom)

Die Vorteile nuklearmedizinischer Methoden (Szintigraphie, Single-Photonen-Emissions-Computertomographie: SPECT, Positronen-Emissions-Computertomographie: PET) liegen in der Diagnostik systemischer Veränderungen und von Metastasierungen. Es ist davon auszugehen, dass die in der humanmedizinischen Radiologie angewendeten Methoden der Fusion der Bilddaten (CT + MRT, PET + CT, SPECT + CT, Ultraschall + CT, ...) in absehbarer Zeit Verbreitung in der veterinärmedizinischen onkologischen Diagnostik finden werden.

**Fazit**

(1.) Differenzierte Therapieverfahren können das Leben von Patienten mit malignen Erkrankungen signifikant verlängern und deren Lebensqualität deutlich verbessern. Voraussetzung für die Anwendung eines geeigneten therapeutischen Konzepts sind umfangreiche Informationen zum Stadium der Erkrankung. Verfahren der bildgebenden Diagnostik sind Werkzeuge, die sehr viele dieser benötigten Informationen zur Verfügung stellen können.

(2.) Abhängig von der spezifischen Fragestellung zeigen die verschiedenen radiologischen Methoden eine sehr unterschiedliche diagnostische Wertigkeit. Für ein optimales Untersuchungsergebnis muss ein (oder mehrere) geeignete Untersuchungsverfahren ausgewählt werden. In jedem Fall ist es notwendig, die diagnostische Fragestellung so konkret wie möglich zu formulieren.

(3.) Voraussetzung hierfür ist die enge Zusammenarbeit zwischen Therapeuten und Diagnostikern. Der Diagnostiker muss mit den Grundsätzen der therapeutischen Verfahren vertraut sein. Für den Kliniker ist ein grundsätzliches Verständnis radiologischer Techniken wichtig, um eine bildimmanente Information, die über die anatomische Information hinausgeht, zu verstehen.

**Literatur**

1. Gordon IK, Kent MS (2008): Veterinary radiation oncology: technology, imaging, intervention and future applications. *Cancer Ther.* 6: 167-176.
2. <http://www.oncolink.org/>.
3. <http://www.vetcancersociety.org/>.
4. Kessler M (2005): Kleintieronkologie. Parey.
5. LeBlanc AK, Daniel GB (2007): Advanced imaging for veterinary cancer patients. *Vet Clin North Am – Small Anim Pract.* 37: 1059-1077.
6. Morris J, Dobson JM (2001): *Small Animal Oncology*. Wiley-Blackwell.
7. Wissner ER, Pollard RE (2004): Trends in veterinary cancer imaging. *Vet Comp Oncol.* 2:49-74.
8. Withrow SJ, Vail DM (2006): *Withrow and McEwen's Small Animal Clinical Oncology*. Saunders.

## Chirurgisches Vorgehen bei Tumorerkrankungen – immer mit großem Schnitt?

**Martin Kessler\***

Tierklinik Hofheim, Gemeinschaftspraxis Dres. Kessler, Kosfeld, Tassani-Prell, Bessmann, Rupp

Die Chirurgie ist die älteste Form der Krebsbehandlung und sie ist bis heute die wichtigste „Säule“ der Tumorthherapie geblieben. Sofern sie indiziert, sorgfältig geplant und korrekt ausgeführt wird, ist sie die Behandlungsmodalität mit der höchsten Chance auf eine Heilung des Patienten.

### Präoperative Diagnostik

Bevor ein Patient einer chirurgischen Krebsbehandlung unterzogen wird, muss durch geeignete diagnostische Maßnahmen Art und Ausdehnung der Krebserkrankung festgestellt werden. Dabei spielt eine möglichst minimal-invasiv gewonnene Gewebeprobe die größte Rolle. Die Gewebediagnose dient dazu, entsprechend dem zu erwartenden biologischen Verhalten gezielt eine Stadieneinteilung der Erkrankung des Tumors durchzuführen. Ein „Drauflos-Operieren“ ohne das Wissen um Tumortyp oder Erkrankungsstadium kann dazu führen, dass eine potentiell heilbare Krebserkrankung in einen unheilbaren Zustand überführt wird. Erst eine Gewebediagnose und eine Stadieneinteilung erlaubt es, die Indikation für eine Operation zu stellen sowie Art und Umfang des chirurgischen Eingriffs zu planen. Bei manchen Tumoren ist eine Operation als alleinige Therapie ausreichend, in anderen Fällen ist die Chirurgie mit anderen Therapieformen (Bestrahlung, Chemotherapie) zu kombinieren, um einen optimalen Erfolg zu erzielen. Manchmal ist eine chirurgische Therapie sogar überhaupt nicht oder nicht mehr indiziert. Ist eine Operation aus Unwissenheit um Tumorart und -stadium unzureichend, kann dies fatale Bedeutung für das Schicksal des Patienten haben.

Allerdings gibt es immer wieder Ausnahmen zu dieser Regel. So ist bei einigen Tumoren eine komplette Stadieneinteilung erst im Zusammenhang mit der Operation möglich bzw. wird auf eine präoperative Biopsie verzichtet und i.d.R. eine exzisionale Biopsie durchgeführt (z.B. Mammatumor des Hundes oder primärer Lungentumor).

### Planung der Operation

Die präoperative Planung umfasst die Definition des Therapieziels, die Wahl der Resektionsebene und die Vorbereitung bzw. Planung rekonstruktiver Maßnahmen. Das Operationsfeld muss ausreichend ausrasiert und aseptisch vorbereitet werden, um Resektion bzw. Rekonstruktion und Wundverschluss zu ermöglichen. Therapieziel kann sein: 1.) Heilung des Patienten (kurative Operation), 2.) Zytoreduktion (Verringerung der Tumorlast bei Kombinationstherapie) oder 3.) Palliation (Therapie überwiegend zur Verbesserung der Lebensqualität). Das Therapieziel sollte

---

\* M.Kessler@tierklinik-hofheim.de

präoperativ festgelegt und auch mit dem Besitzer besprochen werden, schon um keine falschen Hoffnungen zu wecken.

Eine kurative Resektion (Heilung des Patienten durch vollständige chirurgische Entfernung einer Neoplasie) ist nur bei nicht metastasierten, lokalisierten Tumoren möglich. Dabei hat grundsätzlich die erste Operation die größte Chance auf Heilung. Der Wunsch, durch eine konservative Operationstechnik eine schnelle und komplikationsarme Wundheilung mit geringem Funktionsverlust zu erreichen ist zwar verständlich, bewirkt jedoch oft gerade das Gegenteil. Bei einer Rezidivierung des Tumors wird die Belastung für den Patienten durch die Notwendigkeit einer weiteren umfangreicheren Operation noch vergrößert. In vielen Fällen ist eine kurative Nachresektion sogar unmöglich.

Unter zytoreduktiver Operation versteht man die inkomplette bzw. marginale Entfernung eines Tumors, wobei makroskopische oder mikroskopische Tumorreste verbleiben können. Bei invasiven Neoplasien (Sarkomen, Mastzelltumoren) wird häufig die mikroskopische Ausdehnung des Tumors unterschätzt und eine kurativ intentionierte Operation führt durch den Verbleib mikroskopischer Tumorreste lediglich zu einer Zytoreduktion. Eine Zytoreduktion ist jedoch nur dann sinnvoll und lebensverlängernd, wenn wirksame adjuvante Therapieformen (Chemotherapie, Bestrahlung, o.ä.) durchgeführt werden können und sollen.

Unter chirurgischer Palliation versteht man einen chirurgischen Eingriff mit dem primären Ziel der Verbesserung der Lebensqualität des Patienten (Verringerung von Schmerzen und der Funktionsverbesserung). Die Verlängerung der Überlebenszeit (z.B. durch Hinauszögern der Euthanasie) steht an zweiter Stelle.

Je nach Art bzw. Invasionsgrad und Stadium des Tumors sowie Zielsetzung der Operation erfolgt die Planung des Eingriffs. Zur Operationsplanung in Körperregionen mit komplexer Anatomie (z.B. Kopf) sind moderne bildgebende Techniken (CT, MRI) herkömmlichen Untersuchungsmethoden (Röntgen) vorzuziehen. Grundsätzlich muss der Chirurg in die Operationsplanung neben dem Ausmaß der Resektion (marginale, weite oder radikale Resektionsebene) auch die Maßnahmen zur Rekonstruktion des Defekts einbeziehen und das Operationsfeld entsprechend vorbereiten.

### **Wie groß muss der Schnitt sein?**

Der Sicherheitsrand um den Tumor richtet sich nach der Art des Tumors, seines Stadiums und seiner Lokalisation. Pauschale Angaben wie „immer 3 cm im Gesunden“ sind wenig hilfreich, da sie aufgrund anatomischer Gegebenheiten nicht immer eingehalten werden können. In einigen Fällen ist ein Abstand von 1 cm völlig adäquat, in anderen sollte tatsächlich ein Mindestabstand von 3 cm (oder mehr) eingehalten werden. Darüber hinaus stellt sich die Frage, welche Resektionsweite in Bezug auf den tiefen Tumorrand erforderlich ist bzw. ob die den Tumor bedeckende Haut mit reseziert werden muss.

Benigne Tumoren sind i.d.R. mit einer marginalen Resektion (intrakapsulär bzw. mit einem Sicherheitsabstand von wenigen Millimetern) adäquat reseziert. Bei subkutanen benignen Neoplasien (z.B. Lipomen) muss die den Tumor bedeckende Haut nicht mitreseziert werden. Der

Zugang zum Tumor erfolgt vielmehr durch einen Hautschnitt über der Neoplasie. Ein Sicherheitsabstand in die Tiefe ist ebenfalls nicht erforderlich.

Chirurgische Eingriffe bei malignen Tumoren sind hingegen sorgfältig zu planen, v.a. dann wenn sie als kurative Operation vorgesehen sind. Es ist neben der histologischen Tumordiagnose und dem Erkrankungsstadium auch der Tumorgrad sowie die Lokalisation bzw. anatomischen Gegebenheiten hinsichtlich Resektionsweite und -tiefe sowie den Möglichkeiten der Defektdeckung zu beachten. Viele maligne Tumoren (und hier in besonderem Maße die Gruppe der Sarkome) neigen zur Ausbildung einer Pseudokapsel aus komprimierten Tumorzellen, die dem Tumor ein „abgekapseltes“ und verschiebliches „benignes“ Erscheinungsbild geben. Grundsätzlich ist jedoch bei jedem malignen Tumor von einem gewissen Grad an Umgebungsinfiltration auszugehen, auch dann, wenn ein klinisch „abgekapselter“ Eindruck vorliegt. Eine marginale Resektion entlang des palpablen Tumorrandes bzw. der Pseudokapsel ist folglich nicht als kurativ anzusehen. Sie ist nur dann sinnvoll, wenn die Operation von Anfang an als zytoreduktive Maßnahme zur Vorbereitung auf eine adjuvante Therapie (i.d.R. Bestrahlung) oder als palliative Zytoreduktion geplant ist. Bei Planung einer kurativen Resektion ist zunächst das primäre anatomische Kompartiment zu definieren, in dem sich der Tumor befindet. Bei einem oberflächlich palpablen Tumor ist dies entweder die Dermis, Subkutis oder das tiefe Weichteilgewebe. Vom primären Tumorkompartiment breitet sich der Tumor dreidimensional aus, zunächst mikroinvasiv und später, je nach Tumorart, auch makroinvasiv. Bei dermalen und subkutanen Tumoren stellt der lockere Gewebeverband des primären Tumorkompartiments einer lateralen Ausbreitung wenig Widerstand entgegen. Hieraus resultieren die Empfehlungen zum Sicherheitsabstand in Bezug auf den lateralen Tumorrand.

### **Empfehlungen zum Sicherheitsabstand in Bezug auf den lateralen Tumorrand**

Die Empfehlungen zum lateralen Sicherheitsabstand richten sich nach Art und Größe des malignen Tumors. Bei Tumoren mit mittlerer Invasionstendenz (Sarkome von geringerem Malignitätsgrad (z.B. Hämangioperizytom) sowie Mastzelltumoren vom Grad 1) entspricht der laterale Sicherheitsabstand bei Tumoren unter 3 cm Durchmesser dem Tumordurchmesser (d.h. ein 1 cm im Durchmesser großer Mastzelltumor Grad 1 ist mit 1 cm lateralem Sicherheitsabstand adäquat reseziert). Bei einem Tumor > 3 cm Durchmesser ist ein Sicherheitsabstand von ca. 2–3 cm vom palpablen Tumorrand einzuhalten. Hierbei wird stets die den Tumor bedeckende Haut komplett und *en bloc* mit dem Tumor reseziert. Bei hochgradig invasiven Tumoren (z.B. Fibrosarkom der Katze, kutane Karzinome) ist auch bei kleinen Tumoren stets von einem extremen Invasionsverhalten auszugehen, sodass für kurativ geplante Eingriffe ein Sicherheitsabstand von 3 cm unabdingbar ist. Die angegebenen Distanzen sind als Mindestangaben zu verstehen. Natürlich können, sofern dies die anatomischen Gegebenheiten zulassen, zur Erhöhung der Resektionssicherheit auch weitere laterale Abstände gewählt werden.

### **Empfehlungen zum Sicherheitsabstand in Bezug auf den tiefen Tumorrand**

Initial stellen für einen Haut- oder Unterhauttumor die Faszien und Muskeln in der Tiefe eine relativ gute Barriere dar. Der tiefe Rand einer Exzision richtet sich demnach nach der Anatomie des darunterliegenden Gewebes. Auch bei klinisch „verschieblichen“, aber vom biologischen Verhalten



her als invasiv bekannten Tumoren ist eine Exzision der Faszie bzw. der oberflächlichen Anteile der ersten Muskelschicht erforderlich. Bei einer gering invasiven Neoplasie (z.B. Sarkome von geringerem Malignitätsgrad, Mastzelltumoren vom Grad 1) ist die Resektion der tiefen Faszie *en bloc* mit dem Tumor ausreichend. Bei hochgradig infiltrativen Tumoren muss mindestens eine 2. Muskel- oder Faszienebene entfernt werden, auch wenn der Tumor klinisch nicht auf der Unterlage fixiert erscheint. Bei palpatorisch auf der Unterlage „fixierten“ Neoplasien, bei denen ein kurativer Eingriff angestrebt wird, ist eine radikale Resektion erforderlich. Bei Tumoren im Brust- und Bauchwandbereich impliziert dies i.d.R. die Exzision der gesamten Brust- bzw. Bauchwand, in den distalen Gliedmaßenbereichen eine Amputation. Im Einzelfall gilt es abzuwägen, ob ein derart radikaler Eingriff wünschenswert ist oder ob nicht eine konservative (bewusst nur zytoreduktive) Resektionstechnik mit nachfolgender Adjuvanttherapie (Bestrahlung) vorzuziehen ist.

Prinzipiell ist es weder sinnvoll noch erfolgversprechend lediglich in Bezug auf eine Infiltrationsrichtung (laterale bzw. tiefe Invasion) eine komplette Exzision durchzuführen. Eine lateral ausreichend weite Resektion, aber ohne adäquate Tiefenresektion bleibt eine zytoreduktive Operation ohne Anspruch auf Heilung. Kann der Sicherheitsrand in eine der Infiltrationsrichtungen nicht eingehalten werden, sollte von Anfang an nur eine zytoreduktive Operation durchgeführt werden. Hierbei sind aufwändige Maßnahmen zur Defektdeckungen (Lappenplastiken, freie Hauttransplantation) zu vermeiden. Vielmehr ist durch Verzicht auf einen weiten lateralen Resektionsrand das Operationsfeld klein zu halten und eine rasche und komplikationslose Wundheilung anzustreben, um zeitnah (d.h. 12–14 Tage postoperativ bzw. nach Abschluss der Wundheilung) die adjuvante Therapie (Bestrahlung) beginnen zu können.

### **Histologische Überprüfung der Resektionsränder bei kurativen Operationen**

Tumorbettbiopsien im Randbereich der Resektion und in der Tiefe an (nach Ermessen des Operateurs) „besonders kritischen Stellen für Tumorresiduen“ geben Aufschluss über den Erfolg einer „kurativ“ geplanten Tumorresektion. Das Einschicken des gesamten Exzidatblocks zum Zwecke der Überprüfung einer kompletten Exzision hat mehrere Nachteile. Zum einen ist selbst bei einem großen Versandgefäß mit ausreichend Formalin (Verhältnis Formalin zu Gewebe bei Postversand mindestens 3:1) ein Durchfixieren der Probe nicht zu erreichen. Außerdem wird die histologische Überprüfung des Resektionsrandes vom Pathologen vollkommen zufällig vorgenommen (nur der Chirurg weiß, an welcher Stelle die Resektion besonders kritisch war). Aus diesem Grund ist zu empfehlen, bei Tumoren deren komplette Resektion überprüft werden soll, eine repräsentative Probe des Tumorgewebes und eine ausreichende Anzahl gezielt entnommener Tumorbettbiopsien einzusenden.

## Chemotherapie – wann ist sie sinnvoll?

### Dorothee Krastel\*

Klinik für Kleintiere, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig

Die Therapie von Tumorerkrankungen gewinnt in der Kleintiermedizin zunehmend an Bedeutung. Im Rahmen von Multimodalitätstherapien, wie z.B. beim Osteosarkom oder Mastzelltumor, aber auch als alleinige Therapieform speziell beim malignen Lymphom spielt die Chemotherapie eine wichtige Rolle.

### Malignes Lymphom

Die Bedeutung der Chemotherapie beim malignen Lymphom des Hundes ist allgemein und mittlerweile auch bei vielen Besitzern bekannt. Aufgrund der Vielzahl der in der Vergangenheit publizierten Behandlungsregime besteht jedoch z.T. Unsicherheit bei der Wahl eines geeigneten Protokolls, und auch die Entscheidung, welcher Patient von einer solchen Therapie profitiert, erscheint nicht immer einfach.

### Welcher Patient profitiert von einer Chemotherapie?

Mittlerweile sind einige Faktoren untersucht, die die Prognose eines Hundes mit malignem Lymphom beeinflussen und daher bei der Aufklärung der Besitzer evtl. hilfreich sein können.

Die prognostische Bedeutung der Immunphänotypisierung in T- und B-Zell-Lymphomen ist schon länger bekannt, es gibt jedoch in beiden Gruppen Ausnahmen von der allgemeinen Regel, dass T-Zell-Lymphome mit einer schlechteren Prognose behaftet sind. Fournel-Fleury *et al.* (1997) beschrieben 2 morphologische Subtypen der B-Zell- und 4 der T-Zell-Lymphome, welche in einer Untersuchung von Ponce *et al.* (2004) mit der Überlebenszeit der Tiere nach Therapie korreliert wurden. Hierbei hatten Patienten mit einem bestimmten T-Zell-Subtyp die längste mediane Überlebenszeit (21 Monate), während Hunde mit B-Zell-Lymphom vom Burkitt-Typ nicht auf die Therapie ansprachen und median 15 Tage überlebten. Es erscheint sinnvoll, die Ergebnisse dieser Studie anhand größerer Fallzahlen zu überprüfen. Wenn jedoch eine Therapieentscheidung anhand der Histologie getroffen wird, sollte neben der Immunphänotypisierung auch eine Einteilung in die entsprechenden morphologischen Subtypen erfolgen.

Eine Immunphänotypisierung kann noch in weiterer Hinsicht hilfreich sein. Die Differenzierung einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) von einem malignen Lymphom mit Knochenmarksbeteiligung (WHO-Stadium V) ist anhand von klinischen und morphologischen Kriterien z.T. schwierig bis unmöglich. Im Falle einer ALL sind die Tumorzellen oftmals CD34-positiv, die Prognose dieser Patienten ist praktisch infaust und von einer Therapie wird im Allgemeinen abgeraten. Für Patienten mit malignem Lymphom im Stadium V (d.h. leukämisch, aber CD34-negativ) konnten Marconato *et al.* (2008) hingegen zeigen, dass die Zugabe von Cytosin-Arabinosid (Ara-C) zu einem herkömmlichen Therapieprotokoll aus L-Asparaginase (L-Aspa), Vincristin,

---

\* krastel@kleintierklinik.uni-leipzig.de

Doxorubicin und Cyclophosphamid die Überlebenszeit dieser Patienten signifikant verlängern kann (median 243 Tage mit Ara-C, 72 Tage ohne Ara-C).

Bezüglich hämatologischer Veränderungen konnte in 2 Studien das Vorliegen einer Anämie zum Zeitpunkt der Diagnose als negativer prognostischer Faktor für die Überlebenszeit identifiziert werden (Abbo & Lucroy 2007; Miller *et al.* 2009).

Der subjektive Eindruck, dass Hunde mit gastrointestinalem Lymphom schlechter auf eine Chemotherapie ansprechen, konnte in einer aktuellen prospektiven Studie von Rassnick *et al.* (2009) bestätigt werden. 18 Hunde mit primärem gastrointestinalen Lymphom oder multizentrischen Lymphom mit gastrointestinaler Beteiligung wurden mit einem konventionellen Chemotherapieprotokoll (VELCAP-SC) behandelt. Nur 56 % der Hunde gingen in Remission. Die mediane Überlebenszeit lag bei 77 Tagen. Das Vorhandensein von Diarrhö als initiales klinisches Symptom stellte sich als negativer prognostischer Faktor heraus. Hunde ohne Diarrhö wiesen eine mediane Überlebenszeit von 700 Tagen auf.

Eine weitere extranodale Manifestationsform stellt das kutane epitheliotrope Lymphom dar. Hier kamen in der Vergangenheit verschiedene Medikamente zum Einsatz (Retinoide, Cyclosporin, essentielle Fettsäuren, L-Aspa, Doxorubicin, ...), doch die Remissionsraten lagen meist deutlich unter 50 % und waren nur von kurzer Dauer. In 2 retrospektiven Studien wurde die Wirkung des Zytostatikums Lomustin (CCNU) beim epitheliotropen Lymphom des Hundes untersucht (Risbon *et al.* 2006; Williams *et al.* 2006). Die Remissionsraten lagen hier bei 78 und 83 %, wenn auch nur für eine Dauer von 106 bzw. 94 Tagen. Aufgrund der hohen Remissionsraten erscheint es jedoch sinnvoll, Lomustin in die Therapie des epitheliotropen Lymphoms mit einzubeziehen.

### Welches Protokoll?

Nach allgemeiner Auffassung gehen Doxorubicin enthaltende Protokolle mit längeren Remissionszeiten einher als solche ohne Doxorubicin. Hosoya *et al.* (2007) verglichen retrospektiv die Behandlungsergebnisse nach einer Therapie mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon mit den Ergebnissen nach Zusatz von Doxorubicin zu den genannten Zytostatika und konnten eine signifikant längere Remissionsdauer für die letztgenannte Therapiegruppe nachweisen.

Meist werden Kombinationschemotherapieprotokolle (die i.d.R. Vincristin, L-Aspa, Cyclophosphamid und Doxorubicin enthalten) gegenüber Monotherapien (i.d.R. alleinige Anwendung von Doxorubicin) bevorzugt. Der Grund hierfür liegt in der Überlegung, dass das Auftreten von Medikamentenresistenzen bei der Anwendung von Zytostatika mit verschiedenen Wirkungsmechanismen verzögert werden kann. Der Nachweis einer signifikanten Überlegenheit von Kombinationschemotherapieprotokollen gegenüber einer Doxorubicin-Monotherapie steht allerdings noch aus (Simon *et al.* 2008).

MacDonald *et al.* (2005) verglichen die Behandlungsergebnisse eines identischen Kombinationschemotherapieprotokolls mit und ohne L-Aspa. Remissionsrate, -dauer und mediane Überlebenszeiten der beiden Gruppen unterschieden sich nicht. Es könnte daher sinnvoll sein, die vergleichsweise teure L-Aspa nur in Rescue-Protokollen einzusetzen.

Ursprünglich wurden Protokolle angewendet, die eine sogenannte Induktions- und eine therapeutisch weniger intensive Erhaltungsphase beinhalteten und daher mit langen Behandlungszeiträumen verbunden waren (z.B. VELCAP-L: 75 Wochen, Madison, Wisconsin: 135 Wochen). Mittlerweile wurden auch Behandlungsprotokolle publiziert, die nur aus einer 12- bis

15-wöchigen Induktionsphase ohne weitere Erhaltungstherapie bestehen und jedoch mit vergleichbaren Remissionszeiten einhergehen. Für die Besitzer erscheinen diese Protokolle aufgrund des geringeren Aufwands und der geringeren Kosten oftmals attraktiver.

Trotz der vielen Bemühungen ist es in der Vergangenheit nur selten gelungen, eine mediane Überlebenszeit von deutlich mehr als 1 Jahr nach Therapie eines malignen Lymphoms zu erreichen. In einer retrospektiven Analyse von Vaughan *et al.* (2007) fiel auf, dass Hunde, die während der Therapie eine signifikante Neutropenie entwickeln, längere erste Remissionszeiten aufweisen. In der Humanmedizin sind individuelle Dosis-Eskalationen bei der Therapie von Leukämien oder Non-Hodgkin-Lymphomen üblich. Aufgrund dieser Tatsachen wird die individuelle Dosis-Eskalation in Abhängigkeit von der Neutrophilenzahl mittlerweile auch in der Veterinärmedizin untersucht, beispielsweise läuft dazu momentan eine Multicenterstudie der DVG.

Im Jahre 2006 veröffentlichten Frimberger *et al.* das sogenannte VELCAP-HDC-Protokoll. Hier wurde im Anschluss an ein übliches Induktionsprotokoll in der Woche 12 Cyclophosphamid in einer bis zu 2,5-fachen Menge der normalen Dosierung verabreicht, gefolgt von einer autologen Knochenmarksinfusion. Das beschriebene Protokoll führte zu keinen schwerwiegenden Nebenwirkungen, ging jedoch mit einer deutlichen Verbesserung der Remissionsdauer und der gesamten Überlebenszeit im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne nennenswerte Dosisintensivierung einher. Die Tiere, die in Woche 12 eine Cyclophosphamid-Dosis von 500 mg/m<sup>2</sup> erhielten, erreichten eine mediane Überlebenszeit von 138 Wochen. Dieser Therapieansatz erscheint daher sehr vielversprechend.

## Zusammenfassung

Die Therapie des malignen Lymphoms des Hundes gehört heutzutage zum veterinärmedizinischen Alltag. Aufgrund der zahlreichen Untersuchungen der letzten Jahre besteht die Möglichkeit, die Prognose für den individuellen Patienten besser einzuschätzen und ein möglichst passendes Therapieprotokoll auszuwählen.

## Literatur

1. Abbo AH, Lucroy MD (1993-2006): Assessment of anemia as an independent predictor of response to chemotherapy and survival in dogs with lymphoma: 96 cases. *J Am Vet Med Assoc* 2007;231:1836-42.
2. Fournel-Fleury C, Magnol JP, Bricaire P, Marchal T, Chabanne L, Delverdier A *et al.* (1997): Cytological and immunological classification of canine malignant lymphomas: comparison with human non-Hodgkin's lymphomas. *J Comp Pathol*;117:35-59.
3. Frimberger AE, Moore AS, Rassnick KM, Cotter SM, O'Sullivan JL, Quesenberry PJ (2006): A combination chemotherapy protocol with dose intensification and autologous bone marrow transplant (VELCAP-HDC) for canine lymphoma. *J Vet Intern Med*; 20:355-64.
4. Hosoya K, Kisseberth WC, Lord LK, Alvarez FJ, Lara-Garcia A, Kosarek CE *et al.* (2007): Comparison of COAP and UW-19 protocols for dogs with multicentric lymphoma. *J Vet Intern Med*; 21:1355-63.
5. MacDonald VS, Thamm DH, Kurzman ID, Turek MM, Vail DM (2005): Does L-asparaginase influence efficacy or toxicity when added to a standard CHOP protocol for dogs with lymphoma? *J Vet Intern Med*; 19:732-6.
6. Marconato L, Bonfanti U, Stefanello D, Lorenzo MR, Romanelli G, Comazzi S *et al.* (2008): Cytosine arabinoside in addition to VCAA-based protocols for the treatment of canine lymphoma with bone marrow involvement: does it make the difference? *Vet Comp Oncol*; 6:80-9.

7. Miller AG, Morley PS, Rao S, Avery AC, Lana SE, Olver CS (2009): Anemia is associated with decreased survival time in dogs with lymphoma. *J Vet Intern Med*; 23:116-22.
8. Ponce F, Magnol JP, Ledieu D, Marchal T, Turinelli V, Chalvet-Monfray K *et al.* (2004): Prognostic significance of morphological subtypes in canine malignant lymphomas during chemotherapy. *Vet J*; 167:158-66.
9. Rassnick KM, Moore AS, Collister KE, Northrup NC, Kristal O, Chretien JD *et al.* (2009): Efficacy of combination chemotherapy for treatment of gastrointestinal lymphoma in dogs. *J Vet Intern Med* 2009;23:317-22.
10. Risbon RE, de Lorimier LP, Skorupski K, Burgess KE, Bergman PJ, Carreras J *et al.* (1999-2004): Response of canine cutaneous epitheliotropic lymphoma to lomustine (CCNU): a retrospective study of 46 cases. *J Vet Intern Med* 2006;20:1389-97.
11. Simon D, Moreno SN, Hirschberger J, Moritz A, Kohn B, Neumann S *et al.* (2008): Efficacy of a continuous, multiagent chemotherapeutic protocol versus a short-term single-agent protocol in dogs with lymphoma. *J Am Vet Med Assoc* ;232:879-85.
12. Vaughan A, Johnson JL, Williams LE (2007): Impact of chemotherapeutic dose intensity and hematologic toxicity on first remission duration in dogs with lymphoma treated with a chemoradiotherapy protocol. *J Vet Intern Med* ;21:1332-9.
13. Williams LE, Rassnick KM, Power HT, Lana SE, Morrison-Collister KE, Hansen K *et al.* (2006): CCNU in the treatment of canine epitheliotropic lymphoma. *J Vet Intern Med* ;20:136-43.

## Strahlentherapie beim Tier – wer profitiert davon?

**Julia Buchholz\***

AOI Animal Oncology and Imaging Center, Hünenberg-Zug (CH)

Die Strahlentherapie wurde bereits wenige Jahre nach der Entdeckung der Röntgenstrahlen im Jahre 1895 zur Therapie chronisch-entzündlicher Erkrankungen sowie zur Behandlung von Tumoren bei Mensch und Tier eingesetzt. Ein Grund, warum es relativ wenige radioonkologische Zentren gibt, ist in den hohen Kosten für Anschaffung und Unterhalt moderner Bestrahlungseinrichtungen zu suchen. Außerdem gibt es in Europa bislang sehr wenige ausgebildete Radioonkologen, welche verantwortlich für das Erstellen der Therapieprotokolle, des Therapieplans sowie der Behandlung und Betreuung der onkologischen Patienten sind. In ganz Europa sind aktuell jedoch sowohl an Universitäten als auch in Privatkliniken Bestrahlungsanlagen in Planung bzw. bereits installiert.

### Prinzipien der Strahlentherapie

Ionisierende Strahlen durchdringen Gewebe und zerstören Zellen, indem sie Energie in den Zellen deponieren. Das Ergebnis ist entweder eine direkte Schädigung der DNA oder ein indirekter Schaden durch Ionisation des in den Zellen vorhandenen Wassers. Beide Wege führen letztendlich zum Zelltod.

Die Zellschädigung beschränkt sich nicht auf das Tumorgewebe. Auch Normalgewebe, das sich unvermeidbar im Bestrahlungsfeld befindet, ist betroffen. Akute Veränderungen zeigen vor allem Zellen, die schnell proliferieren (Haut, Schleimhaut, Gastrointestinaltrakt). Ziel der Strahlentherapie ist es, Tumorgewebe maximal zu schädigen und dabei gleichzeitig das Normalgewebe maximal zu schonen. Aus diesem Grund wird die zu verabreichende Gesamtdosis auf viele kleine Dosen (Fraktionen) verteilt und damit der Effekt ausgenutzt, dass sich gesundes Gewebe schneller regeneriert als neoplastisches Gewebe, dies führt zu einem sogenannten „therapeutischen Vorteil“. In der Tiermedizin werden für kurative Protokolle ca. 12–18 Fraktionen über 3–4 Wochen verabreicht.

### Arten der Strahlentherapie

Bei der Brachytherapie werden radioaktive Quellen über eine bestimmte Zeit direkt in den Tumor implantiert.

Eine weitere Form der Radiotherapie ist die externe Strahlentherapie (Teletherapie). Dabei befindet sich die Strahlenquelle außerhalb des Patienten. Anfangs wurden hierfür vor allem Röntgenapparaturen mit niedrigeren Energien (Orthovoltage) verwendet. Der Nachteil dieser Apparaturen ist, dass damit keine tiefliegenden Tumoren behandelt werden können. Die Strahlenqualität bedingt, dass die Absorption der Strahlung im Knochen weit höher ist als im Weichteilgewebe. Heutzutage werden Kobaltanlagen ( $^{60}\text{Co}$ ) oder Linearbeschleuniger eingesetzt. Kobaltgeräte sind in Anschaffung und Unterhalt deutlich preiswerter. Linearbeschleuniger haben mehrere Vorteile. Zum einen erlauben sie ein genaueres Fokussieren bei der Bestrahlung (weniger Penumbra), dies ist klinisch vor allem bei der Behandlung von Gehirn- und Nasenhöhlektumoren von

---

\* buchholz@aoicenter.ch

Bedeutung. Ein weiterer wesentlicher Vorteil eines Linearbeschleunigers ist die Möglichkeit der Bestrahlung mit Photonen für tiefegelegene Tumoren und mit Elektronen für die Behandlung oberflächlich gelegener Tumoren in einer sehr „geschickten“ Art und Weise, um zu verhindern, dass die tiefegelegenen gesunden Gewebe eine hohe Dosis erhalten.

Obwohl die Bestrahlung nicht schmerzhaft ist, wird für jede Bestrahlung eine kurze Narkose benötigt, um eine genaue Positionierung des Patienten und eine exakte Verabreichung der Dosis zu gewährleisten.

### **Therapeutische Ziele**

Kurative Strahlentherapie:

- Ziel ist die Heilung des Tieres oder langandauernde Tumorkontrolle (mehrere Jahre)
- intensive Protokolle, die zu vorübergehenden Akutreaktionen für mehrere Tage bis Wochen führen können

Palliative Strahlentherapie:

- Ziel ist eine Verbesserung der Lebensqualität (Schmerzreduktion, Blutstillung, Tumorreduktion/-stabilisierung) für die Zeit, die dem Patienten verbleibt
- wenige Fraktionen, keine bis minimale Akutreaktionen

### **Nebenwirkungen**

#### **Akutreaktionen**

Haut/Schleimhaut/Nasenhöhle: trockene bis feuchte Dermatitis/Mukositis, vermehrter Speichelfluss, Nasenausfluss, Niesen, Mukositis, Konjunktivitis (ca. 10–15 Tage nach Beginn der Strahlentherapie, Maximum gegen Ende des Protokolls, Andauern für ca. weitere 2–3 Wochen). Die Haut ist empfindlicher nach der Bestrahlung, die Haare wachsen nach einigen Monaten nach, Farbe und Struktur der Haare können sich verändern.

Therapie: systemisch: Antibiose und Entzündungshemmer, lokal: Schwarztee (entzündungshemmend und adstringierend), keine Cremes/ Gels, Augensalben (Vitamin A/ Optimmune), Halskragen häufig notwendig!

Gehirn: selten Akutreaktionen, möglicherweise Ödem

Therapie: Kortison

#### **Spätreaktionen**

VERMEIDEN!!! Behandlung sehr schwierig bis unmöglich (Haut-/Knochen-/Hirnekrose)! Es liegt in der Verantwortlichkeit des behandelnden Radioonkologen einen Therapieplan zu erstellen, welcher das Risiko für Spätreaktionen ausschließt (Risiko < 5 %; < 1 % für Bestrahlung von Gehirn/Rückenmark).

### **Häufig mit der Strahlentherapie behandelte Tumoren**

#### **Maulhöhlentumoren**

**Akanthomatöse Epuliden** sprechen sehr gut auf Bestrahlung an. Wie mit der Chirurgie liegt die Tumorkontrollrate bei 90 % (Théon *et al.* 1997a). Der Vorteil der Strahlentherapie gegenüber der Chirurgie kann ein besseres kosmetisches Resultat und eine bessere Funktionalität sein.

**Plattenepithelkarzinome** des Hundes sprechen gut auf die Strahlentherapie an. Angaben aus der Literatur sprechen von Langzeittumorkontrolle bei bis 75 % der Tumore nach alleiniger Strahlentherapie<sup>2</sup>. Eine Kombination von Chirurgie und Strahlentherapie führt in der Regel zu besserer

Tumorkontrolle. Die Prognose dieses Tumors hängt ab von der Lokalisation in der Maulhöhle: Die rostral lokalisierten sprechen deutlich besser an als die weiter kaudal lokalisierten, letztere metastasieren häufig und schnell (v.a. tonsilläre!).

Plattenepithelkarzinome im Bereich der Maulhöhle der Katze haben leider meist eine sehr schlechte Prognose (infaust) auch mit lokal aggressiver Therapie. Meist sind sie bei Diagnose schon sehr weit fortgeschritten. In den seltenen Fällen, in denen eine chirurgische Intervention möglich ist, können mit der Kombination aus Chirurgie und Strahlentherapie Langzeitkontrollen erzielt werden.

**Fibrosarkome** sind nicht besonders strahlensensitiv und sollten daher wenn möglich mit einer Kombination aus aggressiver Chirurgie und Strahlentherapie behandelt werden, was zu lokaler Kontrolle 33–76 % nach einem Jahr führt (Théon *et al.* 1997b).

**Melanome** sind die häufigsten oralen Tumoren des Hundes und diese Tumoren sind sehr radiosensibel (83–100 % der Fälle sprechen auf Therapie an, Proulx *et al.* 2003). Normalerweise benutzt man ein eher „palliatives“ Protokoll mit einer hohen Dosis pro Fraktion (radiobiologische Gründe). Lebenslimitierend sind häufig Metastasen.

#### **Nasenhöhlentumoren**

Die Strahlentherapie ist die Therapie der Wahl (Abb. 1–3) mit mittleren Überlebenszeiten von circa 12–18 Monaten (Hund, Théon *et al.* 1993, Adams *et al.* 2005) und circa 12 Monaten (Katze, Théon *et al.* 1994) nach kurativer Strahlentherapie. Das intranasale Lymphom der Katze hat eine gute Prognose mit mittleren Überlebenszeiten von circa 24 Monaten (circa 30 Monate mit Bestrahlung und Chemotherapie, Sfiligoi *et al.* 2007).

#### **Plattenepithelkarzinom des Nasenspiegels der Katze**

Invasive, große Läsionen können mit der Strahlentherapie häufig erfolgreich behandelt werden: Mehr als 90 % sprechen auf die Therapie an und circa 65 % sind nach 1 Jahr kontrolliert (Fidel *et al.* 2001, Melzer *et al.* 2006). Für oberflächliche Läsionen kann die photodynamische Therapie erfolgreich eingesetzt werden.

#### **Gehirntumoren**

Strahlentherapie ist indiziert und funktioniert sehr gut! Verbesserung der klinischen Symptome oft bereits nach wenigen Fraktionen mit mittleren Überlebenszeiten von circa 24 Monaten (Rohrer *et al.* 2005).

#### **Knochentumoren**

Für das Osteosarkom wird die palliative Strahlentherapie eingesetzt und 74–92 % (Müller *et al.* 2005, Green *et al.* 2002) sprechen auf die Strahlentherapie in Form von Schmerzreduktion an. Der analgetische Effekt hält circa 3 Monate an. Manchmal verstärkt sich der Schmerz kurzfristig nach der 1. Fraktion und es kann circa 2 Wochen andauern bis es zur Schmerzreduktion kommt. Die Strahlentherapie kann mit Bisphosphonaten und Entzündungshemmern kombiniert werden.

#### **Mastzelltumoren**

Erste Wahl für die meisten Mastzelltumoren ist die chirurgische Resektion. Wenn chirurgisch keine tumorfreien Ränder erzielt werden können, sollte eine kurative Strahlentherapie durchgeführt werden (Kontrolle nach 2 Jahren: 85–95 % (LaDue *et al.* 1998). Je nach histologischem Grad und je nach Lymphknotensituation (positiver regionaler Lymphknoten) sind zusätzlich eine Chemotherapie sowie die Lymphknotenexzision und Bestrahlung der Lymphknotenregion indiziert (mittlere Überlebenszeit: circa 3 Jahre, Thamm *et al.* 2006). Manchmal ist eine palliative Strahlentherapie in Kombination mit Chemotherapie sinnvoll (z.B. diffuser Grad-3-Mastzelltumor).



**Weichteilsarkome**

Es handelt sich um lokal sehr invasive Tumoren, die aggressiv mit lokalen Therapien behandelt werden müssen. Nach Chirurgie mit infiltrierten Rändern ist eine kurative Strahlentherapie indiziert (Kontrolle nach 5 Jahren 75 %, Forrest *et al.* 2000). Eine kurative Strahlentherapie kann auch vor einer chirurgischen Intervention durchgeführt werden. Das Ziel der Strahlentherapie besteht darin, das Tumolvolumen zu verkleinern. Dies erhöht jedoch das Risiko für Komplikationen (Wundheilungsstörungen) nach dem chirurgischen Eingriff.

**Injektions-induzierte Sarkome der Katze** sind lokal sehr aggressive Tumoren und selbst bei histologisch sauberen Rändern nach einer Chirurgie sollte eine kurative Strahlentherapie in Betracht gezogen werden. Selbst mit der Kombination aus Chirurgie und kurativer Strahlentherapie sind Rezidivraten von 28 % beschrieben (Bregazzi *et al.* 2001).

Weitere onkologische Indikationen für die Strahlentherapie sind: Analbeutelkarzinome, perianale Adenokarzinome, Thyroideakarzinome, (lokalisierte) Lymphome und Thymome.

Nichtneoplastische Indikationen (Dosisreduktion!) sind Arthrose, Leckekzeme, Stomatitis und Sialozelen.

**Literatur**

1. Théon AP, Rodriguez C, Griffey S *et al.* (1997a): Analysis of prognostic factors and patterns of failure in dogs with periodontal tumors treated with megavoltage irradiation, J Am Vet Med Assoc 210: 785.
2. Théon AP, Rodriguez C, Madewell BR (1997b): Analysis of prognostic factors and patterns of failure in dogs with malignant oral tumors treated with megavoltage irradiation, J Am Vet Med Assoc 210: 778.
3. Proulx DR, Ruslander DM, Dodge RK *et al.* (2003): A retrospective analysis of 140 dogs with oral melanoma treated with external beam radiation, Vet Radiol Ultrasound 44: 352.
4. Théon AP, Madewell BR, Harb MF *et al.* (1993): Megavoltage irradiation of neoplasms of the nasal and paranasal cavities in 77 dogs, J Am Vet Med Assoc 202: 1469-1475.
5. Adams WM, Bjorling DE, McNulty JF *et al.* (2005): Outcome of accelerated radiotherapy alone or accelerated radiotherapy followed by exenteration of the nasal cavity in dogs with intranasal neoplasia: 53 cases (1990-2002), J Am Vet Med Assoc 277: 936-941.
6. Théon AP, Peaston AE, Madewell BR, *et al.* (1994): Irradiation of nonlymphoproliferative neoplasms of the nasal cavity and paranasal sinuses in 16 cats, J Am Vet Med Assoc 204: 78-83.
7. Sfiligoi G, Théon AP, Kent MS (2007): Response of nineteen cats with nasal lymphoma to radiation therapy and chemotherapy, Vet Radiol Ultrasound 48 (4): 388-393.
8. Fidel JL, Egger E, Blattmann H, *et al.* Proton irradiation of feline nasal planum squamous cell carcinomas using an accelerated protocol. Vet Radiol Ultrasound 2001;42:569-575.
9. Melzer K, Guscetti F, Rohrer Bley C, *et al.* (2006): Ki67 reactivity in nasal and periocular squamous cell carcinomas in cats treated with electron beam radiation therapy. J Vet Intern Med;20:676-681.
10. Rohrer Bley CR, Sumova A, Roos M *et al.* (2005): Irradiation of brain tumors in dogs with neurologic disease, J Vet Intern Med 6: 849-854.
11. Müller F, Poirier V, Melzer K *et al.* (2005): Palliative radiotherapy with electrons of appendicular osteosarcomain 54 dogs, In vivo 19: 713-716.
12. Green EM, Adams WM, Forrest LJ (2002): Four fraction palliative radiotherapy for osteosarcoma in 24 dogs, J Am Anim Hosp Assoc 38: 445-451.
13. LaDue T, Price GS, Dodge R *et al.* (1998): Radiation therapy for incompletely resected canine mast cell tumors, Vet Radiol Ultrasound 39: 57-62.
14. Thamm DH, Turek MM, Vail DM (2006): Outcome and prognostic factors following adjuvant prednisone/vinblastine chemotherapy for high-risk canine mast cell tumor: 61 cases, J Vet Med Sci 68: 581-587.

15. Forrest LJ, Chun R, Adams WM *et al.* (2000): Postoperative radiotherapy for canine soft tissue sarcoma, J Vet Intern Med 14: 578-582.
16. Bregazzi VS, LaRue SM, McNiel E *et al.* (2001): Treatment with a combination of doxorubicin, surgery, and radiation versus surgery and radiation alone for cats with vaccine-associated sarcomas: 25 cases (1995-2000), J Am Vet Med Assoc 218: 547-550.

## Was gibt es Neues über die Therapie beim feline Fibrosarkom?

**Johannes Hirschberger\***

Medizinische Kleintierklinik, Universität München

Das feline Fibrosarkom ist eine recht häufige und sehr hartnäckige Tumorkrankheit, die oftmals viel zu spät diagnostiziert wird. Der belesene Katzenliebhaber stellt dem Tierarzt vielfach die Frage nach der Verantwortung für die Entstehung des Tumors und nach einer optimalen Therapie. Internetseiten, die für Tierärzte konzipiert sind, stehen auch Katzenliebhabern offen: [www.fibrosarkom.de](http://www.fibrosarkom.de), [www.avma.org/vafstf/](http://www.avma.org/vafstf/).

**Hinweise** auf ein Fibrosarkom (VAFSTF) nach Impfung:

- Knoten besteht länger als 3 Monate nach der Impfung.
- Knoten ist größer als 2 cm im Durchmesser.
- Knoten wird noch 1 Monat nach Impfung größer.

**Diagnosestellung:**

- Biopsie
  - Tru-Cut-Biopsie oder chirurgische Biopsie
  - Feinnadelaspiration nur im positiven Fall beweisend

Erfahrungsgemäß ist die klinische Präsentation eines feline Fibrosarkoms so eindeutig, dass nur in wenigen Fällen eine Verwechslung besteht, die nicht mittels einer Feinnadelaspiration abgeklärt werden kann. Bei Verdacht auf ein Rezidiv sind kleine Knötchen, die sich bald nach der OP in der Narbe entwickeln, diagnostisch kritisch. Narbengewebe und Fibrosarkom sind zytologisch kaum zu differenzieren.

Der nächste Schritt in der Tumordiagnostik betrifft das **Staging** des Tumors. Das Maß der Infiltration und der Metastasierung ist festzustellen. Röntgenaufnahmen der Lunge (mindestens 2 Ebenen) und Sonographie abdominaler Organe sind notwendig, um eine Metastasierung nachzuweisen. Das Ausmaß der Tumordinfiltration kann mittels Kernspin- oder Computertomographie ermittelt werden. Die meisten Tumoren infiltrieren viel weiter als man klinischerseits nach Palpation vermutet.

„A chance to cut is a chance to cure!“ Dieser Satz trifft auf das Fibrosarkom voll zu. Primärtumoren von weniger als 3 cm Größe haben eine bessere Prognose als größere und rezidivierende Tumoren. Der erfahrene Chirurg hat die Chance, durch eine radikale OP dem Patienten eine größere Heilungschance zu geben. Aber auch bei kleinen Primärtumoren werden vielfach Rezidive gesehen. Die internistische onkologische Therapie soll über die OP-Erfolge hinaus das Rezidiv- und Metastasierungsrisiko mindern.

Fibrosarkome rezidivieren häufig (40–70 %), aber metastasieren selten (10–15 %) und meist erst spät. Daher ist eine lokale Therapie prae oder post operationem angeraten. Die besten

---

\* [hirschberger@lmu.de](mailto:hirschberger@lmu.de)

wissenschaftlich begründeten Behandlungserfolge sind mittels einer Radiotherapie zu verzeichnen. Prae operationem kann der Tumor verkleinert und kleine Ausläufer können abgetötet werden. Post operationem werden kleinste, lokale Tumorreste zur Apoptose gebracht. Die Kleintierkliniken der Tierärztlichen Fakultät der Universität München werden noch im Jahr 2010 einen Linearbeschleuniger zur Radiotherapie installieren.

Eine weitere Form der lokalen und auch systemischen Therapie ist die Immuntherapie. Durch eine Immunstimulation im Tumor kann das Immunsystem den Tumor als fremd erkennen. Der Tumor wird veranlasst Markermoleküle, die ihn verwundbar machen, zu exprimieren. Zytokine wie Interleukin-2 (IL-2), Interferon gamma (IFN $\gamma$ ) und Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF) sind wissenschaftlich in ihrer Wirkung erprobt, allerdings bislang nur experimentell in Gentherapiestudien beim feline Fibrosarkom eingesetzt worden. Das Risiko eines Rezidivs lässt sich mittels gentechnischer Immuntherapie ungefähr halbieren.

Sehr lange wurde über den Nutzen einer zytostatischen Chemotherapie zur Behandlung des feline Fibrosarkoms gestritten. Es gibt keine wissenschaftlich korrekte Studie, die nachweist, dass eine Chemotherapie zu einer längeren Überlebenszeit oder zu einer längeren rezidivfreien Zeit führt. Manche, allerdings wissenschaftlich inkorrekte Studien, behaupten, Zytostatika hätten keinen günstigen Therapieeffekt. Mittlerweile konnte in einzelnen Studien an nicht operablen Fibrosarkomen belegt werden, dass das Fibrosarkom in Einzelfällen auf eine zytostatische Therapie reagiert und manchmal etwas kleiner wird. Eine Zytostatikatherapie könnte also auch evtl. eine längere rezidivfreie Zeit ermöglichen. Der Beweis steht leider noch aus.

Einzelne **Prophylaxemaßnahmen** sind anzuraten:

- keine intramuskulären Injektionen, nur subkutane (besser zu palpieren)
- Injektion in Subkutis der seitlichen Bauchwand
  - leichtere OP-Möglichkeit
  - gut zu palpieren
- CAVE Interskapularbereich!
- keine Injektionen bei Katzen, die schon ein Fibrosarkom hatten

## Lokale Therapien in der Dermatologie – macht das Sinn?

**Monika Linek\***

Tierärztliche Spezialisten, Hamburg

### Prinzipielle Anwendung lokaler Therapeutika

Eine lokale Therapie bedeutet, auf eine Läsion einen Wirkstoff aufzubringen. Die prinzipiellen Faktoren, die die Pharmakokinetik bestimmen, wie hydrophobe Eigenschaft, Molekulargewicht und Ladung sind für den Nicht-Pharmakologen meist schwer nachzuvollziehen. Darüber hinaus muss der Wirkstoff um seine Wirkung zu entfalten, in die Haut diffundieren, jedoch um systemische Wirkungen zu verhindern, möglichst wenig durch die Zirkulation resorbiert werden. Ein wesentlicher Faktor dabei ist neben der Häufigkeit der Anwendung und der Quantität die Wahl des Vehikels (Mueller 2008).

Vehikel können förderliche Eigenschaften wie kühlen, schützen, adstringierend oder okklusiv besitzen. Man unterscheidet Salben, Cremes, Gels, Lotionen, Schäume, Sprays, Shampoos und Whirlpools. Naturgemäß sind beim Hund im Gegensatz zum Menschen der lokalen Therapie mit Cremes, Salben und Lotionen durch das Haarkleid Grenzen gesetzt. Diese Vehikel besitzen zudem andere Nachteile: Gerade bei infektiösen Dermatitis werden häufig Satellitenläsionen am Rand oder in der unmittelbaren Umgebung durch diese Vehikel nicht ausreichend erfasst und damit sowohl die Heilung erschwert als auch die Ausbreitung – zum Beispiel bei Dermatophytosen – zum Teil begünstigt.

Umfangreiches Kürzen/Scheren der Haare ist daher eine wesentliche Voraussetzung für eine lokale Therapie. Daneben muss die Haut und das Fell gerade bei infektiösen Läsionen für eine ausreichende Wirkung regelmäßig von Cremes und Salben gereinigt werden, da sich andernfalls eine okklusive Kruste bildet. Da die Mindestkontaktzeit für aktive Ingredienzien 10–15 Minuten ist, muss das sofortige Ablecken für diesen Zeitraum durch diverse Maßnahmen wie Auftragen vor dem Spaziergang, Apport, Spiel, Fressen oder durch Abdeckung oder das Tragen eines Kragens verhindert werden. Gelegentlich führt das Aufbringen von Salben/Cremes jedoch darüber hinaus zu einem verstärkten und unerwünschten Lecken an der Läsion.

Viele lokale Therapeutika haben multiple Inhaltsstoffe wie Antiinfektiva und Kortikoide und sind daher für eine gezielte langfristige Therapie wenig geeignet. Schäume und Sprays, wie sie in den letzten Jahren entwickelt wurden, verteilen sich besser in der behaarten Haut und können gerade im Bereich der antipruriginösen und barrierefördernden Therapie bei der atopischen Dermatitis sinnvoll eingesetzt werden und das Langzeitmanagement ergänzen.

Die Shampootherapie hat sich in den Augen der Autorin als effektivste Therapie bewährt. Bei infektiösen Dermatitis werden neben oberflächlichen Keimen begünstigende Faktoren wie Krusten, Schuppen und Blutspuren entfernt. Sie führt oft zu einer raschen Linderung der Pyodermie und des Juckreizes. Für den Besitzer von besonderer Bedeutung ist die deutliche Reduzierung des Geruchs und schnelle Fellverbesserung. Shampootherapien sind jedoch sehr arbeitsintensiv für die Besitzer und müssen zudem, da ihre Wirkung nur kurzfristig ist, häufig durchgeführt werden. Patienten, die nicht ans Baden gewöhnt sind, sollten langsam daran gewöhnt werden. Hierzu bedarf

---

\* monika@linex.de

es einer genauen Anleitung des Besitzers, um Fehlverhalten und damit eine Phobie des Hundes gegenüber dem Baden und Undurchführbarkeit der Therapie zu vermeiden.

Neben der Anleitung wie man einen Hund an das Baden gewöhnen kann, ist auch die Vermittlung der korrekten Anwendung von Bedeutung. Das medizinische Bad besteht aus einer 10-minütigen Einwirkzeit und einem 10-minütigem Ausspülen. Durch das gründliche Ausspülen wird automatisch eine Hydratation der Haut erreicht und sie so vor dem Austrocknen geschützt. In einigen Shampoos wird ein Teil des aktiven Wirkstoffs in Mikrovesikeln (z.B. Spherulites, Virbac®) eingekapselt. Diese Kapseln binden durch ihre positive Ladung besonders gut an die Haut und geben den Wirkstoff über einen längeren Zeitraum frei. Eine wissenschaftliche Überprüfung dieses Nutzens steht noch aus.

Auch bei lokalen Therapien muss auf mögliche Nebenwirkungen, die jederzeit und bei jedem Produkt auftreten können, geachtet werden. Anzeichen wie deutliche Rötung oder über das normale Maß hinausgehendes Reiben und Kratzen sollten zu einem Wechsel des Shampoos führen. Beim Miniatureschnauzer sind auf Shampoos schwere Nebenwirkungen in Form einer Kontaktallergie als oberflächliche, nekrolytische, suppurative Dermatitis beschrieben (Murayama *et al.* 2008).

Insbesondere seit die Bedeutung der Barrierefunktion der Haut in den Fokus der Wissenschaft rückte, sind viele Produkte entwickelt worden, die einen Beitrag zur ihrer Restauration leisten sollen. Die Barrierefunktion der Haut wird u.a. durch interzelluläre Lipide, die die Korneozyten in organisierten Schichten umgeben, aufrechterhalten. Dabei handelt es sich um eine Mischung aus Ceramiden, Cholesterolen und langkettigen freien Fettsäuren. Bei der caninen atopischen Dermatitis (CAD) konnte analog zur humanen Erkrankung ein Mangel an Ceramiden (Reiter *et al.* 2009; Olivry *et al.* 2001) und eine verringerte oder veränderte Expression von Bausteinen wie Fillagrin und den sogenannten „lamellar bodies“ (Marsella & Girolomoni 2009) im Stratum corneum gefunden werden. Eine Substitution dieser Bausteine könnte eine bedeutende Komponente in der Therapie der CAD sein (Piekutowska *et al.* 2008; Chamlin *et al.* 2002). Derzeit sind Produkte mit Phytosphingosinen, Linolensäure, anderen Fettsäuren und Glycerin auf dem Markt.

Darüber hinaus kommt der lokalen/topischen Therapie bei Infektionen der Haut mit multiresistenten Keimen eine große Bedeutung zu, da die Behandlung dieser Infektionen oft nur noch mit lokalen Therapeutika möglich ist. Es wird auch diskutiert, ob nicht generell häufiger lokale Therapien zur Behandlung oberflächlicher Pyodermien eingesetzt werden sollten, um der Entwicklung von Resistenzen entgegenzuwirken (Loeffler *et al.* 2007).

Am häufigsten wird die topische Therapie angewandt bei allergischen, infektiösen und seborrhoischen Dermatiden. Sie kann als alleinige Therapie, als ergänzende Therapie zu einer systemischen Therapie und insbesondere als Teil eines Managementplans angewandt werden. Schwieriger ist die Auswahl des geeigneten Produkts, da die Palette unübersichtlich ist und zum Teil keiner wissenschaftlichen Überprüfung unterliegt, wenn es sich um Pflegeprodukte und nicht um apothekenpflichtige Produkte handelt. Im Rahmen dieser Veröffentlichung ist es nicht möglich, alle Produkte aufzuzählen und deren Vor- und Nachteile zu diskutieren. Der Fokus liegt auf häufigen Ingredienzien und deren Anwendung. Es werden einzelne Beispiele in Klammern angegeben.

### **Topische Therapien bei allergischen Hauterkrankungen**

Die topische Therapie ist bei allergischen Hauterkrankungen extrem wichtig und wird oft als Baustein für ein langfristiges Managementprogramm übersehen. Auch hier weist die Shampootherapie mit geeigneten Inhaltsstoffen verschiedene Vorteile auf, wie Entfernung der Allergene, Kühlen und

Hydrieren sowie Restauration der Barrierefunktion. Schäume und Sprays eignen sich gut für eine intensivere lokale Behandlung und können durch Gels oder Lotionen an sehr lokalisierten Stellen wie Lefzen und Pfoten unterstützt werden. Oft ist es vorteilhaft, ein Konzept aus verschiedenen Therapeutika zu entwickeln, die in unterschiedlichen Intervallen angewandt werden. Dieses Konzept sollte Sekundärinfektionen vorbeugen, die Barrierefunktion unterstützen und Juckreiz stillen. Einige Shampoos, Schäume und Sprays besitzen auch kombinierte Eigenschaften.

Um Sekundärinfektionen vorzubeugen sind milde desinfizierende Ingredienzien sinnvoll. Chlorhexidin 2 % und Pirocton Olamin haben milde antimyketische und antibakterielle Wirkungen und sind oft kombiniert mit barrierefördernden Wirkstoffen wie Linolensäure oder Phytosphingosinen (z.B. Allermyl®, Virbac, Douxo Chlorhexidin PS®, Sovegal, Vertrieb Albrecht). Ethyllactat ist ebenfalls ein mildes antibakterielles Shampoo, das zur Vorbeuge von Sekundärinfektionen geeignet ist. Da viele atopische Hunde gleichzeitig eine Prädisposition für eine Pyodermie und eine Malassezien-Infektion besitzen, sind Kombinationsprodukte wie Miconazol 2 % und Chlorhexidin 2 % (Malasept®, CP-Pharma) von großem Vorteil. Dabei ist zu beachten, dass es sich um ein Medikament handelt, dessen Indikation in regelmäßigen Abständen überprüft werden sollte.

Antipruriginös in Shampoos wirken Hafermehle, deren Mechanismus nicht ganz geklärt ist (Allermyl®, Virbac, Leniderm®, aniMedica). Monosaccharide, wie die L-Rhamnose, sollen proinflammatorische Zytokine inhibieren und damit zu einer Reduktion der Entzündungsreaktion und des Juckreizes beitragen. Die Kombination von Shampootherapie mit einem Whirlpool erhöht die juckreizstillende Wirkung, wie in einer doppelblind, randomisierten und placebokontrollierten Studie gezeigt werden konnte (Loflath *et al.* 2007), ist aber an zusätzliche Investitionen gebunden.

Sinnvoll ist es bei der CAD die Shampootherapie mit nachfolgenden Feuchtigkeitsspendern und/oder barrierefördernden Sprays zu ergänzen (Reme 2004). Hierzu stehen Inhaltsstoffe wie Urea als Feuchtigkeitsspender (Humilac®, Virbac), Phytosphingosine (Douxo® Microemulsion-Spray, Douxo® Seborrhoe Spot-on, Sovegal, Vertrieb Albrecht) oder essentielle Fettsäuren (Allermyl Lotion®, Virbac, Dermoscent® Essentiell 6 Spot on, Alvetra) zur Verfügung.

Produkte, die versuchen den Juckreiz durch eine veränderte Empfindung zu lindern, sind Lokalanästhetika, Kampher oder Menthol und Hamamelis (Dermacool®, Virbac). Diverse Antihistaminika stehen in Form von Gels und Cremes in der Humanmedizin zur Verfügung, ein veterinärmedizinisches Produkt ist nicht auf dem deutschen Markt.

Glukokorticoide (GC) wirken antiinflammatorisch und antipruriginös, ihre Wirkungen und Nebenwirkungen hängen jedoch stark vom Vehikel und dem Typ des GC ab. Salben sind bei gleichem Wirkstoff am potentesten, gefolgt von Cremes, Lotionen und Gels. In der Humanmedizin werden GC je nach ihrer antiinflammatorischen Wirkung in Klassen eingeteilt. Diese wurden für die Veterinärmedizin übernommen. Hydrocortison 1 % bildet das schwächste topische GC, während Dexamethason und Betamethason stark wirksame GC sind. Bei lokaler Anwendung der potenteren GC kommt es rasch zu einer Atrophie und Verdünnung der Haut, Teleangiektasie, Alopezie, lokaler Demodikose sowie veränderter Funktion der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. In bestimmten Körperregionen, wie ventrales Abdomen/Leiste/Achsel, tritt dies auch mit milden GC ein. Um diese Nebenwirkungen zu vermeiden, wurden moderne topische GC entwickelt (Brazzini & Pimpinelli 2002; Schmidt *et al.* 2009). Cortavance® (Virbac) ist ein Spray, das eine Lösung des Wirkstoffs Hydrocortisonaceponat enthält. 17,21-Hydrocortisonaceponat ist ein nicht halogenisierter Diester, der gut in das Stratum corneum eindringt, jedoch in der Dermis schnell in inaktive Metaboliten zerfällt. Dadurch werden die Nebenwirkungen am Haarfollikel, den dermalen Fibroblasten und

Gefäßen herabgesetzt. In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie konnte eine signifikante Reduktion der klinischen Symptome um 61,4 % (CADESI score) bei den meisten Hunden und eine Reduktion des Juckreizes um 38,8 % bei 7 von 15 Hunden erreicht werden. Die Wirkung war meist nach 14 Tagen evident und konnte bis zum 28. Tag noch gesteigert werden. 13 von 21 Hunden konnten über weitere 4 Wochen nur mit Hydrocortisonaceponat jeden 2. Tag oder weniger oft gemanaget werden (Nuttall *et al.* 2009). Cortavance® hat jedoch keine Zulassung für eine Langzeitanwendung.

Tacrolimus (Protopic® 0,1 %, Fujisawa GmbH) gehört zu einer neuen Klasse von topischen Immunmodulatoren für die Behandlung der atopischen Dermatitis in der Humanmedizin. Es gehört wie Cyclosporin zur Gruppe der Makrolide, deren Wirkung über die Hemmung von Calcineurin in der Unterdrückung von T-Zellen und Downregulation von diversen Zytokinen beruht. Verschiedene andere Zelltypen des Immunsystems, wie Antigen-präsentierende Zellen, Mastzellen, Eosinophile und deren Zytokine werden ebenfalls inhibiert. Es kann bei lokalisierten Läsionen als Teil eines Managementplans eingesetzt werden (Marsella *et al.* 2004). Seine Anwendung ist relativ sicher, allerdings ist die Salbe sehr fettig und verursacht zu Beginn oft ein Brennen. In der Humanmedizin wird über ein erhöhtes Risiko zu Neoplasien bei Langzeitanwendung diskutiert. Das Auftragen sollte daher mit Handschuhen erfolgen. Nicht vergessen sollte werden, dass auch alte Hausmittel, wie feuchttrockene Umschläge mit kaltem schwarzem Tee, sehr gut vorübergehende Juckreizstillung erzielen.

### **Topische Therapie bei infektiösen Prozessen**

Bei infektiösen Prozessen (Bakterien, Malassezien, Dermatophyten) allgemein wird die topische Therapie mit Shampoos zur Reduktion der Erregeranzahl und der Oberflächenkolonisierung eingesetzt. Sie ist ein wesentlicher Bestandteil der Therapie und verkürzt die Therapiedauer. Bei oberflächlichen Pyodermien und Malassezien-Infektionen kann die alleinige Therapie ausreichend sein. Neben den Keimen werden die sie begünstigenden Faktoren wie Krusten und Schuppen entfernt. Die Häufigkeit der Anwendung hängt von der Schwere der Läsionen ab. Zu Beginn sollte jedoch jeden 2. Tag behandelt werden. Eine Reduktion der Intervalle ist meist nach 10–14 Tagen möglich. Die häufigsten Inhaltsstoffe sind Benzylperoxyderm, Ethyllactat, Chlorhexidin 2–4 % für Pyodermien (z.B. Peroxyderm®, Vetoquinol, Etiderm®, Virbac, Dermazyme Losham mit Acti-Bac®, Alvetra, HexoCare 1 %®, 4 %®, Alvavet). Miconazol 2 % weist als Shampoo sehr gute Eigenschaften gegen Malassezien auf und liegt in einer Kombination mit Chlorhexidin 2 % vor (Malacep®, CP-Pharma, Malaseb®, DVM Pharmaceuticals, nicht in Deutschland erhältlich). Diese Kombination ist nach Erfahrung der Autorin bei Malassezien-Dermatitiden anderen Shampoos mit Ketokonazol (Terzolin®, Janssen-Cilag AG, Humanmedizin), Climbazol (Dermazyme Losham Actifungal®, CEVA), Essig-Borsäure (Malacetic®, Albrecht) oder Enilkonazol (Imaverol®, Janssen-Cilag AG) als Dip überlegen. Bei tiefen Pyodermien wird die Shampootherapie häufig als unterstützende Therapie zu systemischen Antibiotika verordnet. Als alleinige Therapie penetriert sie nicht ausreichend in die tieferen Schichten.

Cremes und Salben etc. eignen sich nur für kleinere Läsionen, wie zum Beispiel Kinnakne, Faltenpyodermien und Hot spots. Häufig decken sie zu sehr ab und sind in veterinärmedizinischen Produkten oft gepaart mit Kortikoiden, die meist bei einer längerfristigen Behandlung einer Pyodermie nicht erwünscht sind. Daher muss gelegentlich auf humanmedizinische Produkte



ausgewichen werden. Fusidinsäure und Mupirocin haben gute Wirkung gegen grampositive Kokken, wie Staphylokokken. Bacitracin, Polymycin B und Silber-Sulfadiazine sind bei stäbchenförmigen Bakterien effizienter. Vorteilhaft ist, die antibiotische Behandlung mit lokalen Antiseptika, wie Ocenisept oder Polyvidon-Jod, zu begleiten. Ein Managementprogramm mit z.B. Chlorhexidin Gels sollte folgen, wenn es sich um Dauerprobleme wie Faltendermatitiden handelt.

In einer Studie über Pyodermien mit multiresistentem *Staphylococcus pseudointermedius* (MRSP) war bei den meisten oberflächlichen Pyodermien die alleinige intensive Therapie mit einem antibakteriellen Shampoo und lokaler Fusidinecreme sine GC ausreichend. Die Autorin hat tiefe lokale Pyodermien, wie interdigitale Fisteln, in multiresistenten Fällen mit Chlorhexidin Gels wirksam behandelt.

Auf die topische Behandlung bei der Dermatophytose soll hier nicht eingegangen werden.

### **Topische Therapie bei seborrhoischen Dermatitis**

Antiseborrhoische Shampoos haben meist sowohl einen keratolytischen als auch einen keratoplastischen Effekt. Keratolytische Inhaltsstoffe wie Salicylsäure bewirken eine besser Ablösung der Keratinozyten aus ihrem Verband, indem die interzellulären Verbindungen gelöst werden. Salicylsäure (z.B. Sebolytic®, Virbac) senkt den pH-Wert und erhöht die Wasseraufnahme in den obersten Keratinschichten (Rosenkrantz 2006). Salicylsäure wird oft mit gleichen Anteilen (2 %) Schwefel gemischt, der sowohl keratolytisch als auch keratoplastisch wirkt (z.B. DermaPet® DermaLyte, Albrecht). Keratoplastisch sind Wirkstoffe, die die Zellteilungsrate der basalen Keratinozyten verlangsamen, damit den Turnover normalisieren und die normale Keratinisierung begünstigen. Schwefel ist jedoch stark austrocknend und sollte mit einem feuchtigkeitsspendenden Spray kombiniert werden. Teer aus Steinkohle oder Schieferöl hat keratolytische, keratoplastische, antipruriginöse, entfettende und vasokonstriktive Eigenschaften. Aufgrund seines Geruchs, seiner möglichen krebserregenden Eigenschaften und der Entwicklung anderer keratolytischer und keratoplastischer Substanzen wird Teer im Moment in der Kleintiermedizin fast nicht mehr benutzt. Benzylperoxid hat hervorragende entfettende Eigenschaften, die bei öligen Seborrhöen genutzt werden können.

Ergänzend kann bei einer seborrhoischen Dermatitis immer eine antibakterielle und Anti-Malassezien-Therapie notwendig sein. Die neuen Produkte zur Förderung der Barrierefunktion der Haut tragen dazu bei, die Keratinisierung zu normalisieren. In einer Studie mit Spot-on-Präparaten, die Phytosphingosine oder essentielle Öle und Fette enthielten, konnte die Seborrhoe um 34 % bzw. 28 % respektiv verbessert werden (Bensignor & Fabries 2008)

### **Literatur**

1. Brazzini B, Pimpinelli N (2002): New and established topical corticosteroids in dermatology: clinical pharmacology and therapeutic use *Am. J. Clin. Dermatol* 3(1):47-58.
2. Chamlin SL, Kao J, Frieden IJ, Sheu MY, Fowler AJ, Fluhr JW, Williams ML, Elias PM (2002): Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *J. Am. Acad. Dermatol* 47(2):198-208.
3. Loeffler A, Linek M, Moodley A, Guardabassi L, Sung JM, Winkler M, Weiss R, Lloyd DH (2007): First report of multiresistant, *mecA*-positive *Staphylococcus intermedius* in Europe: 12 cases from a veterinary dermatology referral clinic in Germany *Vet Dermatol* 18(6):412-21.

4. Loflath A, Voigts-Rhetz A, Jaeger K, Schmid M, Kuechenhoff H, Mueller RS (2007): The efficacy of a commercial shampoo and whirlpooling in the treatment of canine pruritus - a double-blinded, randomized, placebo-controlled study *Vet Dermatol* 18(6):427-31.
5. Marsella R, Girolomoni G (2009): Canine Models of Atopic Dermatitis: A Useful Tool with Untapped Potential. *J. Invest Dermatol*.
6. Marsella R, Nicklin CF, Saglio S, Lopez J (2004): Investigation on the clinical efficacy and safety of 0.1 % tacrolimus ointment (Protopic) in canine atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. *Vet Dermatol* 15(5):294-303.
7. Mueller RS (2008): Topical dermatological therapy. In *Small Animal Clinical Pharmacology*, ed. Maddison JE PSCD, Saunders.246-57.
8. Murayama N, Midorikawa K, Nagata M (2008): A case of superficial suppurative necrolytic dermatitis of miniature schnauzers with identification of a causative agent using patch testing *Vet Dermatol* 19(6):395-9.
9. Nuttall T, Mueller R, Bensignor E, Verde M, Noli C, Schmidt V, Reme C (2009): Efficacy of a 0.0584 % hydrocortisone aceponate spray in the management of canine atopic dermatitis: a randomised, double blind, placebo-controlled trial *Vet Dermatol* 20(3):191-8.
10. Olivry T, Marsella R, Hillier A (2001): The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIII): are essential fatty acids effective? *Vet. Immunol. Immunopathol.* 81(3-4):347-62.
11. Piekutowska A, Pin D, Reme CA, Gatto H, Haftek M (2008): Effects of a topically applied preparation of epidermal lipids on the stratum corneum barrier of atopic dogs *J. Comp Pathol.* 138(4):197-203.
12. Reiter LV, Torres SM, Wertz PW (2009): Characterization and quantification of ceramides in the nonlesional skin of canine patients with atopic dermatitis compared with controls. *Vet Dermatol* 20(4):260-6.
13. Reme CA, Jea MAC (2004): Efficacy of combined topicaltherapy with anti allergic shampoo and lotion for the control of signs associated with atopic dermatitis in dogs. *Vet Dermatol* 15 (suppl 1): 33, 2004 15 ((suppl 1)): 33.
14. Rosenkrantz W (2006): Practical applications of topical therapy for allergic, infectious, and seborrheic disorders *Clin. Tech. Small Anim Pract.* 21(3):106-16.
15. Schmidt V, McEwan N, Nuttall T (2009): Hydrocortisone aceponate *J. Small Anim Pract.* 50(6):317.

## Diabetes mellitus bei Hund und Katze: Wie kann der unkontrollierte Patient kontrolliert werden?

**Astrid Wehner\***

Medizinische Kleintierklinik, Ludwig-Maximilians-Universität München

### Diabetes mellitus bei Hund und Katze

Hunde leiden in der Regel unter einem Typ 1 Diabetes mellitus, dem sogenannten „Insulin-abhängigen Diabetes mellitus“. Durch das Vorliegen einer genetischen Prädisposition und anderer Faktoren wird eine autoimmune Zerstörung der  $\beta$ -Zellen des Pankreas initiiert. Eine völlig fehlende Insulinsynthese ist die Folge. Eine Insulinbehandlung ist daher beim Hund immer nötig.

Bei der Katze hingegen liegt ein Typ 2 Diabetes mellitus vor, der initial nicht unbedingt insulinpflichtig ist (sogenannter „Nicht-Insulin-abhängiger Diabetes mellitus“). Allerdings werden rund 70 % aller diabetischen Katzen im Verlauf der Erkrankung insulinpflichtig. Damit herrschen zunächst ein relativer und dann ein absoluter Insulinmangel. Ätiopathogenetisch liegen im Organismus der diabetischen Katze Insulinresistenz und dysfunktionale  $\beta$ -Zellen vor. Durch die notwendige erhöhte Insulinsekretion und durch die sogenannte Glukosetoxizität kommt es zu einer zunehmenden Degeneration der  $\beta$ -Zellen im Pankreas. Histologisch liegen bei der Katze chronisch-entzündliche Veränderungen im Pankreas und Amyloidablagerungen in den Langerhans Inseln vor.

### Diagnose

Die Diagnose des Diabetes mellitus ist einfach: Eine persistierende Nüchtern-Hyperglykämie und Glukosurie sollten nachgewiesen werden. Ein erhöhtes Fruktosamin stellt sicher, dass eine Stresshyperglykämie ausgeschlossen wird. Allerdings kann Fruktosamin bei Patienten mit einem sehr kurzfristig bestehenden Diabetes mellitus normal sein.

Die Hauptsymptome des Diabetes mellitus bei Hund und Katze sind Polydipsie, Polyurie und Polyphagie. Durch das Phänomen der Glukosetoxizität werden pathologische Veränderungen im Pankreas weiter verschlechtert. Dieses Phänomen ist v.a. bei der Katze wichtig. Bei Nichterkennen der Krankheit oder unzureichendem Management können nach Wochen und Monaten Katarakt (Hund), Neuropathien (Katze) und Ketoazidose (Hund und Katze) auftreten. Zudem besteht ein hohes Risiko, an Harnwegsentzündungen zu erkranken. Darum ist es sehr wichtig, schnell mit einer adäquaten Behandlung zu beginnen und den Patienten gut einzustellen.

### Primäre Diagnostik

Sobald die Diagnose gestellt ist, sollte neben einem Laborprofil (Hämatologie, Serumbiochemie) eine komplette Urinuntersuchung inkl. bakteriologischer Kultur eingeleitet werden. Bei der Katze empfiehlt es sich zudem, ein Gesamt-Thyroxin anzufordern.

---

\* astrid.wehner@med.vetmed.uni-muenchen.de

## Behandlungsziel

Es sollen zum einen die klinischen Symptome des Diabetes mellitus eliminiert und zum anderen auch Komplikation und Spätfolgen vermieden werden.

## Behandlungsoptionen

Zur Behandlung des Insulin-abhängigen und des Nicht-Insulin-abhängigen Diabetes mellitus stehen verschiedene Insuline zur Verfügung. Sie werden aufgrund ihrer Wirkungsstärke, Wirkungsdauer und Herkunft eingeteilt. Der Nicht-Insulin-abhängige Diabetes mellitus kann auch mit oralen Blutglukose-senkenden Medikamente behandelt werden. Allerdings ist hierbei zu sagen, dass es keine verlässlichen Tests zur Erfassung eines Nicht-Insulin-abhängigen Diabetes mellitus gibt, die meisten Präparate in Deutschland sind nicht mehr zugelassen und die Langzeitprognose mit dieser Therapieform ist als eher ungünstig einzustufen. Daher sollte immer mit Insulinen therapiert werden. In Deutschland muss bei Hund und Katze mit Caninsulin (porzines Lente-Insulin) begonnen werden. Beim Hund wird eine Dosis von 0,25–0,5 IU SQ im 12-Stundenintervall empfohlen, bei normalgewichtigen Katze 1 IU/Katze SQ im 12-Stundenintervall. Zusätzlich spielt die Fütterung eine große Rolle. Bei der Katze sind proteinreiche und kohlenhydratarme Diäten wichtig. Beim Hund sind Rohfaser und komplexe Kohlenhydrate von Vorteil. Hunde sollten 2-mal täglich gefüttert werden (jeweils zum Zeitpunkt der Insulininjektion). Katzen können durchaus ad libitum gefüttert werden. Bei Obesitas sollte Körpergewicht verloren und bei Kachexie Körpergewicht zugenommen werden. Regelmäßige Bewegung ist zudem wichtig, um die Aufnahme von Insulin in die Körperzellen zu verbessern.

## Kontrollen

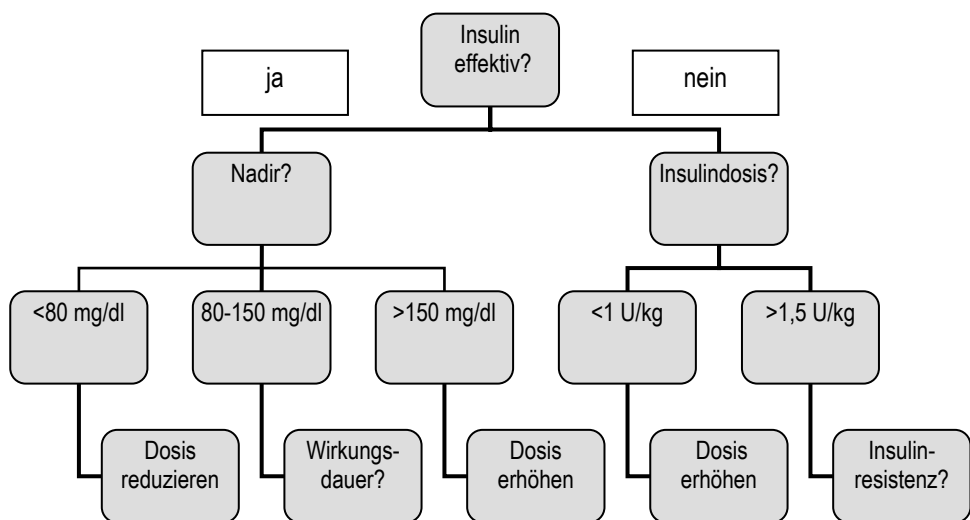
Nach Beginn der Insulintherapie sollten sich die Symptome Polydipsie, Polyurie und Polyphagie verbessern. Eine Persistenz der Symptome ist nicht hilfreich, die Ursache der schlechten Einstellung zu eruieren. Wenn sich die klinischen Symptome verbessern, zeigt ein Abfallen des Serum-Fruktosamins an, dass der Diabetes mellitus gut eingestellt ist. Ein weiterhin erhöhtes Fruktosamin zeigt die Ursache einer schlechten Regulation hingegen nicht an. Zudem gibt es Überlappungen zwischen schlecht, mittelmäßig und gut eingestellten Patienten.

Die beste Möglichkeit, die Einstellung eines diabetischen Patienten zu kontrollieren, ist die Durchführung eines Blutzuckertagesprofils. Hierbei wird über einen Zeitraum von mindestens 12 Stunden je nach Insulinart (bei Caninsulin alle 2 Stunden, bei Lantus alle 4 Stunden) der Blutzucker bestimmt. Um Stress und Kosten zu minimieren, sollte der Blutzucker an der Ohr randvene mittels portablen Blutzuckermessgeräten bestimmt werden. Ein Blutzuckertagesprofil sollte auch am 1. Tag der Insulintherapie durchgeführt werden, um frühzeitig Hypoglykämie-Episoden zu erkennen. Nach ca. 1 Woche sollte dann in der Klinik oder Praxis eine Ersteinschätzung der Einstellung des Diabetes mellitus mittels Tagesprofil erfolgen. Zu späteren Zeitpunkten kann das Tagesprofil zu Hause vom Besitzer selbst durchgeführt werden, um Stress für das Tier zu vermeiden und Kosten zu sparen.

Das Blutzuckertagesprofil ist zudem die einzige Möglichkeit, die Ursache einer schlechten Kontrolle zu ermitteln. Einmaliges Messen einer erhöhten Blutglukose alleine ist nicht aussagekräftig! Folgende Punkte sollten zur Interpretation eines Blutzuckertagesprofils herangezogen werden sollten:

- Blutzucker-Range
  - Hund: ideal 100–215 mg/dl (5–12 mmol/l)
  - Katze: ideal 145–215 mg/dl (8–12 mmol/l)
- Blutzucker-Nadir
  - sollte zwischen 80–150 mg/dl liegen
  - > 150 mg/dl (8 mmol/l) => Insulindosis erhöhen
  - < 80 mg/dl (4,5 mmol/l) => Insulindosis um 10–25 % reduzieren
- Wirkungsdauer des Insulins
  - 12 Stunden bei 2-mal täglicher Injektion

Als Leitfaden zur Interpretation eines Tagesprofils kann auch folgendes Schema herangezogen werden:



### Komplikationen bei der Insulintherapie

Die Ursachen eines schlecht eingestellten Diabetikers sind vielfältig und können durch ein Blutzuckertagesprofil erkannt bzw. deutlich gemacht werden. Die wichtigsten Punkte sind:

- Besitzer
  - fehlerhafte Applikation des Insulins, falsche Dosierung, falsche Spritzen
- Insulinpräparat
  - biologisch inaktives Insulin (abgelaufen, Hitze, aufgeschüttelt)
  - mangelhafte Absorption des Insulins
  - fehlende biologische Wirksamkeit bei Katzen
- Insulinüberdosierung
  - Hypoglykämie
    - Dosis selbst zu hoch
    - überlappende Wirkung bei 2-mal täglicher Injektion
    - Anstrengung (Jagd etc.), Anorexie

- Resolution einer insulinantagonistischen Erkrankung
  - transienter Diabetes mellitus
- Somogyi-Phänomen (Gegenregulierung bei Hypoglykämie oder schnellem Absinken des BLZ-Spiegels)
  - Insulin zu potent
  - Wirkungsdauer zu lang (> 12 Stunden)
  - Anpassung der Dosis basierend auf einmaliger BLZ- oder Uringlukose-Messung
- Insulinunterdosierung (persistierende oder rezidivierende Symptome)
  - Dosis zu niedrig
  - 1-mal tägliche Applikation
- zu kurze Wirkungsdauer des Insulins
  - Wirkungsdauer < 10 Stunden führt zur Persistenz der klinischen Symptome, v.a. am Abend
  - BLZ-Spiegel morgens meist erhöht, Anpassung der Insulindosis basierend auf BLZ-Spiegel morgens kann zu Somogyi-Phänomen führen
- zu lange Wirkungsdauer des Insulins
  - Wirkungsdauer > 12 Stunden
  - Nadir zeitlich nahe zur 2. Insulininjektion
  - nächtliche Hypoglykämie führt zum Somogyi-Phänomen
  - morgendlicher BLZ-Spiegel meist > 300 mg/dl
- Insulinresistenz
  - Katze: IBD, Pankreatitis, Hyperthyreose, Infektionen (v.a. Harninfekte), Neoplasien, Akromegalie
  - Hund: Cushing, Progesteroneinfluss, Infektionen (v.a. Harninfekte), Neoplasien

Bei Verdacht auf Insulinresistenz sollten neben einer guten klinischen Untersuchung, einem Laborprofil (Hämatologie und Biochemie) und einer Urinuntersuchung (inkl. Kultur) folgende Untersuchungen eingeleitet werden:

- Röntgen Thorax, Sonographie Abdomen
- bei Pankreatitis-Verdacht: fPLI, cPLI
- bei Cushing-Verdacht: ACTH-Stimulationstest, LDDS
- bei Hyperthyreose-Verdacht: T4
- bei Hündin im Diöstrus: Progesteron
- bei Akromegalie-Verdacht: IGF-I, Stimulation Wachstumshormon (Xylazin-, Clonidin-Stimulationstest)

## Literatur

1. Bonagura JD, Twedt DC (2009): Kirk's Current Veterinary Therapy XIV; Saunders Elsevier
2. Feldman EC, Nelson RW (2004): Canine and Feline Endocrinology and Reproduction, third Edition; Saunders Elsevier

## Neues und Altes zu Diagnostik und Therapie des felines Asthmas

**Bianka Schulz\***

Medizinische Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Felines Asthma ist eine durch Hyperreaktivität gekennzeichnete entzündliche Erkrankung der unteren Atemwege, welche starke Parallelen zur Asthmaerkrankung des Menschen aufweist. In der Humanmedizin wird zwischen 2 Grundformen des Asthma bronchiale unterschieden, dem extrinsischen (oder allergischen) Asthma bronchiale, dem eine Typ-1-Hypersensitivitätsreaktion zugrunde liegt und das zumeist erstmals bei Kindern und jungen Erwachsenen auftritt und dem intrinsischen (oder nicht allergischen) Asthma bronchiale ohne nachweisbare allergische Ätiologie, das häufiger bei Menschen über 40 Jahren auftritt und von nicht-allergen-assoziierten Faktoren (Infektionen, Medikamente) ausgelöst wird. Da bei Katzen in der Praxis aber eine feline allergische Bronchitis mit den bisher gängigen Diagnostikmöglichkeiten nicht von chronischen Bronchitiden anderer nicht infektiöser Genese unterschieden werden kann, werden diese Krankheiten in der neueren englischsprachigen Literatur anhand einer Vielzahl von verschiedenen Umschreibungen zusammengefasst, die eine ätiologische Klassifizierung vermeiden, wie z.B. „*chronic bronchial disease, bronchopulmonary disease, feline lower airway disease*“. Bislang wurden diese noch nicht ins Deutsche übernommen.

Als auslösende Faktoren werden inhalierte Allergene und reizende Substanzen oder Stimuli diskutiert, welche eine IgE-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ I und ein Ungleichgewicht zwischen adrenergem und cholinergem Nervensystem bewirken. Nach Erstkontakt mit einem inhalierten Allergen erfolgt eine Sensibilisierung und Ausbildung von allergenspezifischen IgE, die bei neuerlichem Allergenkontakt zur Degranulation von Mastzellen und Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Histamin und Serotonin führen, wobei Serotonin bei der Katze im Gegensatz zum Menschen eine wichtige Rolle zu spielen scheint. Der Stimulation der cholinergen Nervenfasern folgen eine übermäßige Schleimproduktion der Becherzellen, Kontraktion der glatten Bronchialwandmuskulatur, Bronchialwandödem und Vasodilatation. Eine dramatische Bronchokonstriktion, ausgeprägte Verengung der luftleitenden Atemwege und verminderte Lungenfunktion sind die Folge. Als Reaktion auf inhalierte Allergene und unspezifische Stimuli bilden sich entzündliche Infiltrate der zentralen und peripheren Atemwege, die meist durch Einwanderung von eosinophilen Granulozyten in Mukosa und Submukosa charakterisiert sind. Mit dem Begriff „felines Asthma“ wird klassischerweise eine eosinophile Entzündung der Atemwege bezeichnet, die zytologisch von einer ebenfalls bei Katzen auftretenden chronischen Bronchitis abzugrenzen ist, welche klinisch und radiologisch ähnliche Merkmale wie Asthma aufweist, aber zytologisch in der bronchoalveolären Lavage (BAL) eine neutrophile Entzündung zeigt.

Felines Asthma ist durch eine Th2-gewichtete Immunreaktion geprägt, die zur Freisetzung verschiedener Zytokine und Entzündungsmediatoren führt. Während bei experimentell induziertem Asthma ein bestimmtes Zytokinmuster bei betroffenen Katzen nachweisbar war, konnten diese Zytokine bei gesunden Katzen und bei natürlich an Asthma erkrankten Katzen nicht in ausreichender Menge nachgewiesen werden, sodass momentan noch keine klinisch einsetzbaren verlässlichen

---

\* [bianka.schulz@med.vetmed.uni-muenchen.de](mailto:bianka.schulz@med.vetmed.uni-muenchen.de)

Entzündungsmarker zur Verfügung stehen. In der Humanmedizin wird den Entzündungsmediatoren Leukotrienen eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Bronchokonstriktion und Entzündungsreaktion zugesprochen; bei Katzen mit experimentell induziertem Asthma dagegen konnten Leukotriene weder im Urin noch in der Bronchoalveolarlavage nachgewiesen werden.

Neuere Untersuchungen, die sich mit der Ätiologie des felines Asthmas beschäftigen und verschiedene Allergietests miteinander vergleichen, zeigen, dass bei Katzen mit experimentell induziertem Asthma der Intrakutantest sehr sensitiv das jeweils ätiologisch relevante Allergen anzeigte und somit eine deutlich höhere diagnostische Sensitivität aufwies als ein ebenfalls evaluierter Serum-IgE nachweisender ELISA-Test. Erste Untersuchungen zur Allergenidentifizierung bei natürlich erkrankten Katzen zeigten keine gute Korrelation zwischen beiden Testsystemen und müssen in weiteren Studien evaluiert werden, bevor der routinemäßige Einsatz in der Asthmadagnostik empfohlen werden kann.

Felines Asthma ist nicht heilbar, es gibt aber verschiedene Therapieansätze. Eine Allergenvermeidung wäre die beste präventive Lösung, diese Möglichkeit besteht allerdings meist nicht, da spezifische Umweltallergene in den meisten Fällen nicht bekannt sind. Luftfilter können auch bei Hauskatzen zur Verminderung der Aeroallergenbelastung eingesetzt werden. Einen in der Humanmedizin etablierten Therapieansatz stellt die Hyposensibilisierung dar, bei der durch Verabreichung des Allergens eine „Gewöhnung“ an das Allergen und damit Heraufsetzen des Schwellenreizes für die allergische Reaktion erfolgt. Experimentell wurde auch bei Katzen mit induziertem Asthma diese Immuntherapie bei bekanntem Auslöserallergen erfolgreich eingesetzt und die eosinophile Entzündungsreaktion in den Atemwegen konnte signifikant reduziert werden, wobei es jedoch bei Anwendung einer „Rush-Immuntherapie“, also eines relativ intensiven hochdosierten Protokolls jedoch zu klinischen Nebenwirkungen kam. Diese adversen Reaktionen konnten aber durch Zusatz bestimmter Adjuvantien und auch eine intranasale statt subkutaner Applikation deutlich minimiert werden. Auch wenn bei natürlich erkrankten Katzen bisher kaum Informationen über die Wirksamkeit einer Immuntherapie vorliegen, könnte dieser Therapieansatz sicherlich eine interessante Zukunftsperspektive sein.

Die klassischen Therapieansätze stellen weiterhin der langfristige Einsatz von Kortikosteroiden zur Unterdrückung der Entzündungsreaktion und die Gabe von Bronchodilatoren bei Bedarf dar. Von Untersuchungen bei Menschen mit Asthma weiß man, dass auch in klinisch asymptomatischen Phasen der Erkrankung eine Entzündung in den Atemwegen vorliegt und deshalb eine Therapie mit Glukokortikoiden dauerhaft erfolgen sollte. Diese Therapieempfehlung lässt sich aufgrund der vielen Übereinstimmungen der Krankheitsbilder zwischen beiden Spezies wahrscheinlich auch auf Katzen mit Asthma übertragen. Die inhalative Gabe von Glukokortikoiden (z.B. Fluticason Inhalationsaerosol) über eine Inhalationskammer (z.B. Aerokat) hat sich mittlerweile in der Asthmatherapie auch bei der Katze bewährt und kann in vielen Fällen systemische Kortisongaben bei deutlicher Reduktion der Nebenwirkungen ersetzen. Fluticason eignet sich zur langfristigen Therapie des stabilen felines Asthmapatienten, da der Wirkstoff eine Anflutungszeit von 10–14 Tagen benötigt, um einen therapeutischen Wirkspiegel aufzubauen. Diese Anfangsphase der Therapie sollte bei stark betroffenen Tieren mit dem zusätzlichen Einsatz einer systemischen Glukokortikoidtherapie überbrückt werden. Bei den meisten Katzen mit feline Asthma lassen sich die klinischen Symptome meist mit alleiniger Glukokortikoidtherapie kontrollieren und der zusätzliche Einsatz eines Bronchodilatators ist nur in wenigen Fällen nötig. Außer den etablierten Bronchodilatoren wie den Methylxanthinen (z.B. Theophyllin) und den  $\beta_2$ -Rezeptorantagonisten



(z.B. Terbutalin, Salbutamol), welche nur bei Bedarf zusätzlich zu einem Kortisonpräparat zum Einsatz kommen sollten, konnte in einer Studie mit natürlich erkrankten Katzen eine gute Verbesserung klinischer Symptome, wie Husten und röntgenologischer Lungenveränderungen, durch den Einsatz von Propentofyllin in Kombination mit Prednisolon nachgewiesen werden. Propentofyllin wurde über einen Zeitraum von 2 Monaten gut vertragen und stellt so eine mögliche längerfristige Zusatzmedikation, besonders bei Katzen mit schweren Asthmasymptomen dar. Eine nachgewiesene wirksame Alternative zum Kortison stellt das Immunsuppressivum Cyclosporin dar, welches aufgrund von einem höheren Nebenwirkungspotential ebenfalls schweren und schlecht kontrollierten Fällen von feline Asthma vorbehalten sein sollte.

Keine Wirksamkeit wurde in experimentellen Asthmodellen für den Serotoninantagonisten Cyproheptadin und das Antihistaminikum Cetirizin nachgewiesen. Auch die in der Humanmedizin oft erfolgreich angewendeten Leukotrienantagonisten zeigten bei der Katze in experimentellen Studien keine Wirksamkeit. In der Humanmedizin verwendete monoklonale Antikörper, die gegen IgE oder bestimmte Zytokine gerichtet sind und so eine Verminderung der Entzündungsreaktion und damit klinischer Symptome bewirken, konnten bei Katzen bisher noch nicht erprobt werden, da diese speziesspezifisch und somit bei Katzen nicht einsetzbar sind.

**Tabelle 1:** Therapeutika zum Einsatz beim feline Asthma

Medikament	Dosis	Applikationsform	Indikation
Prednisolon	2–4 mg/kg 0,5–1 (–2) mg/kg/d	i.v./i.m., oral	Notfalltherapie Langzeittherapie
Fluticason Aerosol	125 mg/Katze 1- bis 2-mal tgl. ein Sprühstoß, Inhalation jeweils für 10–15 Sekunden	inhalativ	Langzeittherapie
Theophyllin	10–20 mg/kg, 1-mal tgl.	oral	Langzeittherapie
Terbutalin	0,01 mg/kg, 3- bis 4-mal tgl. 0,625–1,25 mg/Katze, 2- mal tgl.	i.m, s.c., oral	Notfalltherapie Langzeittherapie
Propentofyllin	5 mg/kg, 2-mal tgl.	oral	Langzeittherapie
Salmeterol Aerosol	25–50 µg/Katze, 2-mal tgl.	inhalativ	Langzeittherapie
Cyclosporin A	5(–10) mg/kg, 1- bis 2-mal tgl.	oral	Langzeittherapie

## Altes und Neues in der kardialen Diagnostik

### Matthias Schneider\*

Klinik für Kleintiere (Innere Medizin und Chirurgie), Universität Gießen

#### Übersicht zur kardialen Diagnostik beim Kleintier

Die klassische kardiale Diagnostik stützt sich auf eine klinische Untersuchung, das EKG und das Röntgen. Hinzu kommt die Echokardiographie und Dopplerechokardiographie. Auch die Blutdruckmessung ist inzwischen Bestandteil einer ausführlichen kardiologischen Untersuchung. Laboruntersuchungen helfen bei bestimmten Fragestellungen. In Narkose sind zusätzlich Diagnostika wie Katheteruntersuchung oder Computertomographie und Magnetresonanztomographie möglich.

#### Klinische Untersuchung

Diese bleibt nach wie vor der grundlegende Baustein der kardialen Diagnostik. Die Beurteilung der Schleimhautfarbe und der kapillären Rückfüllzeit sind wesentliche Parameter, um die Kreislaufsituation einzuschätzen. Bei der Pulspalpation wird neben dem Rhythmus, die Frequenz und die Qualität beurteilt. Die kardiale Auskultation gibt wichtige Hinweise, wie z.B. Herzgeräusche. Seit vielen Jahren werden die Herzgeräusche bereits aufgezeichnet, wobei dies bisher dominierend der Ausbildung diene. Aktuell gibt es wissenschaftliche Untersuchungen zur Bedeutung des Frequenzspektrums der Herzgeräusche.

#### Elektrokardiogramm

Während das EKG zur Beurteilung von Kammervergrößerungen durch neuere Untersuchungstechniken abgelöst ist, ist es zur Diagnostik von Rhythmusstörungen durch keine andere Untersuchungstechnik zu ersetzen. Prinzipiell unterscheidet sich ein „Papier-EKG“ nicht von einem „Computer-EKG“, im täglichen Umgang hat letzteres jedoch einige Vorteile, wie z.B. dauerhafte Qualität, lange Aufzeichnung, einfache Vermessung. Je nach klinischer Fragestellung wird das Ruhe-EKG durch ein 24-EKG (Holter) oder einen Event-Rekorder ergänzt.

#### Röntgen

Das Röntgenbild liefert rasch Informationen über kardiale Größe und Form, Lungen-Kongestion und Perfusion, es dient aber insbesondere auch zur Erkennung nicht kardialer Erkrankungsursachen, wie z.B. Thoraxerguss und Lungentumore. Eine gute analoge Röntgenaufnahme ist mit einem digitalen Röntgenbild gleichwertig. Die digitale Technik hat einige Vorteile, so verzeiht sie etwas besser Belichtungsfehler, ist unabhängig von der Qualität der Entwicklung und ist jederzeit wieder schnell verfügbar und kann ggf. als E-Mail zur Konsultation verschickt werden.

---

\* Matthias.A.Schneider@vetmed.uni-giessen.de

**Echokardiographie**

Die Untersuchungstechnik ist sicherlich als Meilenstein in der kardialen Funktionsdiagnostik zu bezeichnen, da sie erstmals nichtinvasiv einzelne kardiale Dimensionen, die kardiale Bewegung und durch die Doppler-Technik sogar Blutflüsse sichtbar und quantifizierbar macht. Es braucht jedoch zur Durchführung und Interpretation viel Zeit und Erfahrung. Neuere Ultraschallverfahren wie der Gewebe-Doppler und die 2-D-Strainanalyse sind derzeit Thema wissenschaftlicher Untersuchungen. Die Live-Darstellung eines dreidimensionalen Herzens in Bewegung (auch 4-D genannt) ist für bestimmte spezialisierte Fragestellungen hilfreich. Die intravasale oder transösophageale Ultraschalluntersuchung dient insbesondere der Kontrolle von komplexen Katheterinterventionen.

**Blutdruckmessung**

Beim wachen Patienten lässt sich eine schwere Hypotension meist klinisch erkennen, die Diagnose einer arteriellen Hypertension bedarf jedoch einer Blutdruckmessung. Die Doppler-Technik ist hierbei eine verlässliche Methode zur Erfassung des systolischen Blutdrucks. Neuere oszillometrische Geräte müssen erst gegen die invasive Messung evaluiert werden.

**Laboruntersuchung**

Die kardialen Troponine (insbesondere das Troponin I) haben sich zum Nachweis einer Myozytenzerstörung etabliert. Eine Erhöhung des natriuretischen Peptids pro-BNP bzw. dessen Vorläufer NT-pro-BNP zeigt eine Belastung auf Ventrikelebene an, es kann aber nicht zwischen linker und rechter Herzseite oder der Art der Grunderkrankung unterschieden werden.

**Angiokardiografie**

Diese Untersuchungstechnik ist in der Routinediagnostik durch die Echokardiographie abgelöst worden. Sie bleibt aber unersetzbar im Rahmen von kathetergestützten therapeutischen Eingriffen.

**Computertomographie und Magnetresonanztomographie**

Die Angiografie mittels Computertomographie ist hervorragend zur Diagnose extrakardialer Gefäßerkrankungen geeignet. Die neue Generation der Computertomographie ermöglicht ebenso wie die Magnetresonanztomographie eine dreidimensionale Darstellung der Bewegung des Herzens. Beide Verfahren sind derzeit dominierend für Forschungszwecke im Einsatz.

## Kardiale Therapie: schon immer eine Herausforderung

**Imke März\*, Tobias Wagner**

Queen Mother Hospital for Animals, Royal Veterinary College, University of London (Vereinigtes Königreich)

Die kardiale Therapie beim Kleintier ist ein komplexes und häufig umstrittenes Thema. Die Therapie eines Patienten mit Herzinsuffizienz soll die Lebensqualität wieder herstellen und verbessern, aber auch die Überlebenszeit verlängern. Hier jedoch trifft man in der Tiermedizin auf einen grundlegenden Unterschied zur Humanmedizin, in der die Kosten für das Gesundheitssystem eine bedeutende Rolle spielen. So werden in der Humanmedizin Medikamente verschrieben, wenn sie gezeigt haben, dass eine Hospitalisierung verzögert werden kann.

In den letzten Jahren wurden einige Studien zur kardialen Therapie in der Tiermedizin veröffentlicht. Dies ist notwendig, da die meisten therapeutischen Empfehlungen in der Kleintierkardiologie derzeit auf oft mangelhaften prospektiven randomisierten, kontrollierten Studien, retrospektiven Fallkontrollstudien, unkontrollierten Fallserien, Einzelberichten, extrapolierten Expertenmeinungen experimenteller Studien und Behandlungen von Herzerkrankungen bei anderen Spezies, wie dem Menschen, basieren (Keene 2007).

### Vorhofflimmern

Schnelles Vorhofflimmern ist eine häufig diagnostizierte Arrhythmie, besonders der größeren Hunderassen. In der Regel liegt dieser Tachyarrhythmie eine fortgeschrittene Herzerkrankung zugrunde, die das Risiko von Dekompensation oder Synkopen erhöht und häufig zu einer kurzen Überlebenszeit führt. Beim Hund gilt die Herzfrequenzkontrolle als das wesentliche Therapieziel bei Vorliegen von schnellem Vorhofflimmern. Allerdings ist weder eine optimale Therapie noch die anzustrebende Herzfrequenz, also das therapeutische Ziel, beim Hund einheitlich definiert (Keene 2007).

Digoxin, ein Herzglykosid, was sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin jahrelang zur Therapie einer Herzinsuffizienz eingesetzt wurde, wird heutzutage beim Kleintier fast ausschließlich als Antiarrhythmikum bei supraventrikulären Tachyarrhythmien, die durch Vorhofvergrößerung bedingt sind, verwendet. Eine Studie an 18 Hunden mit Vorhofflimmern hat gezeigt, dass Digoxin zur Herzfrequenzkontrolle eingesetzt werden kann. Allerdings wird in dieser Studie deutlich, dass die Kombination Digoxin-Diltiazem einer Monotherapie überlegen ist. Bei der Kombinationstherapie wurde bei 85 % der Hunde eine durchschnittliche Herzfrequenz von < 140/min erreicht, wogegen 88 % der Hunde mit Monotherapie Digoxin eine Herzfrequenz von > 140/min zeigten (Gelzer *et al.* 2009).

Amiodaron, ein Klasse-III-Antiarrhythmikum, wird in der Humanmedizin zur Behandlung von ventrikulären Tachyarrhythmien, aber auch zur Konversion oder Frequenzkontrolle von Vorhofflimmern eingesetzt. Eine Konversion in den Sinusrhythmus ist nur in wenigen Fällen beim Hund beschrieben (Oyama & Prosek 2006; Saunders *et al.* 2006). Die orale Gabe von Amiodaron wurde in einer Studie als erfolversprechend beschrieben, da bei 76 % der Hunde die Herzfrequenz

---

\* imaerz@rvc.ac.uk

um 20 % gesenkt werden konnte. Allerdings reichte bei ca.  $\frac{1}{3}$  der Hunde eine Monotherapie mit Amiodaron nicht aus, um eine adäquate Herzfrequenz aufrecht zu erhalten (Saunders *et al.* 2006). Es muss außerdem darauf hingewiesen werden, dass Amiodaron bekannt für Nebenwirkungen ist. So werden beim Hund gastrointestinale Nebenwirkungen (Anorexie, Erbrechen, Diarrhö) und Hepatotoxizität beschrieben (Kraus *et al.* 2009). Beim Menschen ist außerdem die Entwicklung von Hypothyreose und Lungenfibrose bekannt (Singh 2008). Eine relativ aktuelle Fallserie zeigt außerdem, dass die intravenöse Gabe von Amiodaron zu Hypersalivation und diffusem generalisierten Ödem führen kann (Cober *et al.* 2009).

Um eine optimale Therapie des schnellen Vorhofflimmerns empfehlen zu können, werden weitere Studien benötigt. Die Behandlung sowie der Therapieerfolg hängen dabei nicht nur von der zugrunde liegenden Herzerkrankung (Mitralinsuffizienz, DCM, PDA u.a.) ab, sondern auch vom Stadium der Herzinsuffizienz. Gute Kontrolle von kongestivem Herzversagen und Kombinationstherapien (Digoxin + Diltiazem) scheinen aktuell die besten Erfolge zu zeigen.

### Endokardiose

Der Einsatz von ACE-Hemmern im asymptomatischen Stadium wurde in wenigen Studien geprüft und wird kontrovers diskutiert. Die SVEP-Studie konnte keine Verzögerung bis zur Entwicklung der kongestiven Herzinsuffizienz bei CKCS feststellen, die im frühen asymptomatischen Stadium der Endokardiose mit Enalapril behandelt wurden (Kvart *et al.* 2002). Die VETPROOF-Studie hat keinen substanziellen Erfolg bei Behandlung mit Enalapril gezeigt, wobei eine moderate Verzögerung des Eintretens der kongestiven Herzinsuffizienz gesehen wurde (Atkins *et al.* 2007). In einer weiteren retrospektiven Studie wurde Benazepril als Monotherapie gegen Placebo getestet. Die Resultate dieser Studie sind schwierig zu interpretieren und werden kontrovers diskutiert (Pouchelon *et al.* 2008). Es ist deshalb sehr fragwürdig, ob Hunde mit asymptomatischer Endokardiose, bei denen eine Kardiomegalie oder eine linksatriale Vergrößerung festgestellt werden kann (Röntgenuntersuchung und/oder Echokardiographie), von einer Therapie mit ACE-Hemmern profitieren.

Liegt eine dekompensierte Herzinsuffizienz vor, in der Regel charakterisiert durch ein Lungenödem, so gilt Furosemid als Mittel der Wahl, um die Stauungserscheinungen zu beseitigen. Das Schleifendiuretikum Torasemid hat eine ähnliche, jedoch potentere Wirkung als Furosemid und so erreicht  $\frac{1}{10}$  der Dosis die gleiche Wirkung. Zudem soll die Wirkungsdauer bei Hunden mit dekompensierter Endokardiose 12 Stunden betragen, wogegen Furosemid nur eine Wirkungsdauer von 6 Stunden hat (Uechi *et al.* 2003). An dieser Stelle sei jedoch vermerkt, dass Torasemid für Hunde nicht zugelassen ist.

Der Einsatz von ACE-Hemmern bei Hunden mit dekompensierter Endokardiose wird heutzutage empfohlen. So zeigt die BENCH-Studie, dass sowohl die Überlebenszeit als auch der Zeitpunkt bis zur Verschlechterung der Symptome durch Gabe von Benazepril im Vergleich zu Placebo verlängert wurde (1999). Kritisch anzumerken ist jedoch, dass Benazepril zusätzlich zu einer kardialen Standardtherapie verabreicht wurde, die jedoch nicht einheitlich vorgeschrieben war. Der ACE-Hemmer Imidapril zeigte in der EFFIC-Studie eine vergleichbare Wirkung wie Benazepril bei Hunden mit dekompensierter Herzinsuffizienz infolge Endokardiose (Besche *et al.* 2007).

Pimobendan ist nur für die dekompensierte Herzinsuffizienz zugelassen. Eine Studie an Beagle-Hunden zeigt eine Zunahme der Mitralinsuffizienz bei asymptomatischen Hunden mit leichter Mitralinsuffizienz (Chetboul *et al.* 2007). Die QUEST-Studie hat gezeigt, dass die

Kombinationstherapie Pimobendan und Furosemid der Kombination Benazepril und Furosemid bei dekompensierter Herzinsuffizienz infolge Endokardiose überlegen ist.

Amlodipine, ein peripherer Kalzium-Kanal-Antagonist, führt zu einer Abnahme des peripheren Widerstands, des systemischen Blutdrucks und der aortalen Impedance. Theoretisch kann dadurch das Volumen einer Mitralregurgitation bei Hunden mit Endokardiose reduziert werden. Es liegen derzeit keine Studien vor, die den Einfluss von Amlodipine auf das Volumen der Mitralinsuffizienz bei Hunden mit Endokardiose prüfen. Mögliche Nebenwirkungen bei Langzeittherapie (gingivale Hyperplasie) wurden kürzlich veröffentlicht (Thomason *et al.* 2009).

Der positive Effekt der antifibrotischen Wirkung von Spironolacton wird diskutiert. Die Verabreichung von Spironolacton in Kombination mit einem ACE-Hemmer bei asymptomatischen Hunden mit Endokardiose hat keinen signifikanten Einfluss auf Natrium oder Kalium gezeigt (Thomason *et al.* 2007).

Zusammenfassend kann man sagen, dass der Einsatz von Medikamenten beim asymptomatischen Hund mit Endokardiose weiterhin umstritten ist. Im subklinischen Stadium gibt es derzeit zu wenig beweisende Fakten, die eine frühzeitige Therapie unterstützen und daher wird davon abgeraten. Monitoring des Krankheitsfortschritts ist deshalb die wichtigste Maßnahme im asymptomatischen Stadium. Solange keine Herzvergrößerung vorliegt (Röntgenuntersuchung oder Echokardiographie) ist die Gefahr von kongestivem Herzversagen minimal. Sobald bei Folgeuntersuchungen eine Zunahme der Herzgröße festgestellt wird, sollte der Besitzer zur Überwachung der Ruheatemfrequenz animiert werden. Kontinuierliche Zunahme der Ruheatemfrequenz ist ein guter Hinweis auf eine beginnende Dekompensation. Medikamentelle Kombinationstherapien sind bei Dekompensation indiziert. Ob die häufig angewandte Triplettherapie mit Furosemid, ACE-Hemmer und Pimobendan der Therapie mit Furosemid und Pimobendan überlegen ist, ist derzeit nicht durch Studien belegt.

Kaum eine Studie befasst sich mit der Behandlung der Mitralinsuffizienz bei großen Hunderassen. Da diese prädisponiert für eine Pumpschwäche und das Eintreten von Vorhofflimmern sind, ist zu prüfen, ob diese Rassen von einer frühzeitigen Therapie profitieren würden.

### **Dilatative Kardiomyopathie**

Der Einsatz von ACE-Hemmern gilt als grundlegend bei Vorliegen einer DCM. So konnte ein verzögertes Eintreten der Dekompensation beim Dobermann mit okkulter DCM gezeigt werden, die seit dem asymptomatischen Stadium Benazepril verschrieben bekamen (O'Grady *et al.* 2009). Liegt bereits eine Dekompensation vor, so scheint die Kombination Furosemid und ACE-Hemmer jedoch nicht ausreichend (BENCH-Studie). Verschiedene Studien haben jedoch gezeigt, dass die Kombination von Pimobendan und Standardtherapie bei Hunden mit DCM und kongestiver Herzinsuffizienz zu empfehlen ist. So konnte bei der Rasse Dobermann eine deutlich verlängerte Überlebenszeit verzeichnet werden, wenn Pimobendan zusätzlich zu Furosemid, Enalapril und Digoxin verabreicht wurde. Dieser Effekt konnte jedoch nicht bei Cocker Spaniels mit DCM beobachtet werden (Luis Fuentes *et al.* 2002). Die Kombination Furosemid, Benazepril und Pimobendan zeigte ein verzögertes Eintreten des Therapieversagens um ca. 3 Monate. Auch hier wurde die Rasse Doberman berücksichtigt (O'Grady *et al.* 2008).

Beim Menschen gilt der Einsatz von  $\beta$ -Blockern als kardioprotektiv. Hierbei wurde große Hoffnung in den  $\beta$ -Blocker Carvedilol gelegt. Eine Studie an Dobermann-Pinscher mit DCM konnte

jedoch nach Verabreichung von Carvedilol über 3 Monate keine Vorteile im Vergleich zu einem Placebo verzeichnen (Oyama *et al.* 2007).

Zusammenfassend kann man festhalten, dass im Gegensatz zu Hunden mit Endokardiose der frühe Einsatz von ACE-Hemmern bei Hunden mit DCM zu einer Verlängerung der Überlebenszeit und einer Verzögerung der Dekompensation führt. Pimobendan spielt eine entscheidende Rolle bei der Behandlung der DCM, ist bisher allerdings nur für die dekompensierte Herzinsuffizienz zugelassen. Es zeichnet sich jedoch ab, dass genau wie bei der Endokardiose auch bei der DCM eine Kombinationstherapie angestrebt wird.

## Literatur

1. Atkins CE, Keene BW, Brown WA, Coats JR, Crawford MA, DeFrancesco TC, Edwards NJ, Fox PR, Lehmkuhl LB, Luethy MW, Meurs KM, Petrie JP, Pipers FS, Rosenthal SL, Sidley JA, Straus JH (2007): Results of the veterinary enalapril trial to prove reduction in onset of heart failure in dogs chronically treated with enalapril alone for compensated, naturally occurring mitral valve insufficiency. *J Am Vet Med Assoc.* Oct 1;231(7):1061-9.
2. The BENCH (BENazepril in Canine Heart disease) Study Group (1999): The effect of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure: Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, long-term clinical trial. *J Vet Cardiol.* 1999 May;1(1):7-18.
3. Besche B, Chetboul V, Lachaud Lefay MP, Grandemange E (2007): Clinical evaluation of imidapril in congestive heart failure in dogs: results of the EFFIC study. *J Small Anim Pract.* 2007 May;48(5):265-70.
4. Cober RE, Schober KE, Hildebrandt N, Sikorska E, Riesen SC (2009): Adverse Effects of Intravenous Amiodarone in 5 Dogs. *J Vet Intern Med.* 2009 Apr;23: 657-661
5. Chetboul V, Lefebvre HP, Sampedrano CC, Gouni V, Saponaro V, Serres F, Concordet D, Nicolle AP, Pouchelon JL (2007): Comparative adverse cardiac effects of pimobendan and benazepril monotherapy in dogs with mild degenerative mitral valve disease: a prospective, controlled, blinded, and randomized study. *J Vet Intern Med.* 2007 Jul-Aug;21(4):742-53
6. Gelzer AR, Kraus MS, Rishniw M, Moïse NS, Pariaut R, Jesty SA, Hemsley SA (2009): Combination Therapy with Digoxin and Diltiazem Controls Ventricular Rate in Chronic Atrial Fibrillation in Dogs Better than Digoxin or Diltiazem Monotherapy: A Randomized Crossover Study in 18 Dogs. *J Vet Intern Med.* 2009 June 23: 499-508
7. Häggström J, Boswood A, O'Grady M, Jöns O, Smith S, Swift S, Borgarelli M, Gavaghan B, Kresken JG, Patteson M, Ablad B, Bussadori CM, Glaus T, Kovacević A, Rapp M, Santilli RA, Tidholm A, Eriksson A, Belanger MC, Deinert M, Little CJ, Kvart C, French A, Rønn-Landbo M, Wess G, Eggertsdóttir AV, O'Sullivan ML, Schneider M, Lombard CW, Dukes-McEwan J, Willis R, Louvet A, DiFrancia R (2008): Effect of pimobendan or benazepril hydrochloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occurring myxomatous mitral valve disease: the QUEST study. *J Vet Intern Med.* 2008 Sep-Oct;22(5):1124-35.
8. Keene B (2007): The evidence for Therapies in Cardiac Disease, ACVIM 2007.
9. Kraus MS, Thomason JD, Fallaw TL, Calvert CA (2009): Toxicity in Doberman Pinchers with ventricular arrhythmias treated with amiodarone (1996-2005). *J Vet Intern Med.* 2009 Jan-Feb;23(1):1-6.
10. Kvart C, Häggström J, Pedersen HD, Hansson K, Eriksson A, Järvinen AK, Tidholm A, Bsenko K, Ahlgren E, Ilves M, Ablad B, Falk T, Bjerkfås E, Gundler S, Lord P, Wegeland G, Adolfsson E, Corfittsen J (2002): Efficacy of enalapril for prevention of congestive heart failure in dogs with myxomatous valve disease and asymptomatic mitral regurgitation. *J Vet Intern Med.* 2002 Jan-Feb;16(1):80-8.
11. Luis Fuentes V, Corcoran B, French A, Schober KE, Kleemann R, Justus C (2002): A double-blind, randomized, placebo-controlled study of pimobendan in dogs with dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med.* 2002 May-Jun;16(3):255-61.

12. O'Grady MR, Minors SL, O'Sullivan ML, Horne R (2008): Effect of pimobendan on case fatality rate in Doberman Pinschers with congestive heart failure caused by dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med.* 2008 Jul-Aug;22(4):897-904.
13. O'Grady MR, O'Sullivan ML, Minors SL, Horne R: Efficacy of Benazepril Hydrochloride to Delay the Progression of Occult Dilated Cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *J Vet Intern Med.* 2009 Jul 1.
14. Oyama MA, Prosek R (2006): Acute conversion of atrial fibrillation in two dogs by intravenous amiodarone administration. *J Vet Intern Med.* Sep-Oct;20(5):1224-7.
15. Pouchelon JL, Jamet N, Gouni V, Tissier R, Serres F, Carlos Sampedrano C, Castaignet M, Lefebvre HP, Chetboul V (2008): Effect of benazepril on survival and cardiac events in dogs with asymptomatic mitral valve disease: a retrospective study of 141 cases. *J Vet Intern Med.* 2008 Jul-Aug; 22(4):905-14.
16. Saunders AB, Miller MW, Gordon SG, Van De Wiele CM (2006): *J Vet Intern Med.* 2006 Jul-Aug;20(4):921-6.
17. Singh BN: Amiodarone as paradigm for developing new drugs for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008 Oct;52(4):300-5.
18. Thomason JD, Fallaw TL, Carmichael KP, Radlinsky MA, Calvert CA (2009): Gingival hyperplasia associated with the administration of amlodipine to dogs with degenerative valvular disease. *J Vet Intern Med.* 2009 Jan-Feb;23(1):39-42.
19. Thomason JD, Rockwell JE, Fallaw TK, Calvert CA (2007): Influence of combined angiotensin-converting enzyme inhibitors and spironolactone on serum K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, and Na<sup>+</sup> concentrations in small dogs with degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol.* 2007 Nov;9(2):103-8.
20. Uechi M, Matsuoka M, Kuwajima E, Kaneko T, Yamashita K, Fukushima U, Ishikawa Y (2003): The effects of the loop diuretics furosemide and torasemide on diuresis in dogs and cats. *J Vet Med Sci.* 2003 Oct; 65(10):1057-61.



# Pharmakoökonomische Analysen in der Kleintiermedizin – nützliche Entscheidungshilfe oder Berechnungen, die keiner braucht?

Barbara Poulsen Nautrup\*<sup>1</sup>, Ilse Van Vlaenderen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>EAH-Consulting, Jülich; <sup>2</sup>Deloitte Consulting CVBA, Diegem (Belgien)

## Hintergrund

Pharmakoökonomische Evaluationen sind Wirtschaftlichkeitsberechnungen, bei denen Arzneimittel ökonomisch bewertet werden. Diese unterstützen bereits seit langem in der Humanmedizin die sogenannten Allokationsentscheidungen, das heißt die Entscheidungen wofür die begrenzten finanziellen Ressourcen im Gesundheitswesen verwendet werden sollen (Schöffski 2002). In der Veterinärmedizin sind ökonomische Aspekte wichtigste Entscheidungsgrundlage bei Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen. Hier werden bereits routinemäßig Kosten-Nutzen-Analysen durchgeführt, um die Nettokosten und damit die profitabelste Therapie zu bestimmen.

In der Kleintiermedizin eignen sich vor allem Kosten-Wirksamkeits- oder Kosten-Effektivitätsanalysen, bei denen sowohl Kosten als auch Nutzen für verschiedene therapeutische Alternativen bestimmt und verglichen werden. Die Kosten werden in monetären Einheiten (z.B. EURO) ausgedrückt, während der Nutzen in klinischen Wirksamkeitsparametern, wie z.B. Überlebenszeit oder Zeit ohne Erkrankungssymptome, angegeben wird.

Pharmakoökonomische Studien, einschließlich Kosten-Wirksamkeitsberechnungen erfolgen oftmals als Entscheidungsanalyse. Dabei werden alle relevanten Parameter einer Krankheit, ihrer Behandlung und deren Konsequenzen in einem mathematischen Modell zusammengeführt. Dies geschieht entweder in einfachen Entscheidungsbäumen oder mittels komplexer Markov-Modelle, die speziell für die jeweilige Indikation entwickelt werden (Nuijten 1998).

Im Folgenden sollen die Methodik pharmakoökonomischer Studien sowie die Ergebnisdarstellung und -überprüfung anhand eines praktischen Beispiels erläutert werden. Dabei handelt es sich um eine Studie, die die Kosten-Effektivität zweier Medikamente zur Behandlung der AV-Klappenendokardiose des Hundes (Pimobendan und Benazepril) in Deutschland untersucht und die auf dem ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) 14th International Meeting in Orlando, Florida (USA) vorgestellt wurde (Poulsen Nautrup *et al.* 2009).

## Methodik pharmakoökonomischer Studien

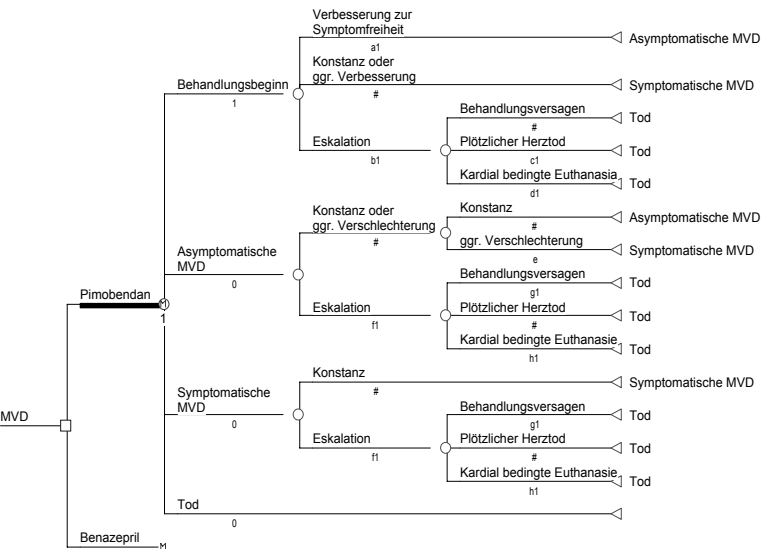
Ein Markov-Modell wurde speziell für diese Erkrankung entwickelt und berücksichtigt alle relevanten Krankheitsstadien der Klappenendokardiose. Die Übergangswahrscheinlichkeiten in dem Modell bestimmen die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Hund von einem Krankheitsstadium in ein anderes wechselt oder in dem gleichen Stadium verbleibt. Entsprechend spiegeln sie den Einfluss der Behandlung auf das Fortschreiten der Erkrankung wider und wurden in der Beispielstudie aus 2 randomisierten, kontrollierten Studien abgeleitet (Lombard *et al.* 2006; Häggström *et al.* 2008).

Sämtliche Kosten, wie Preise für Medikamente und tierärztliche Leistungen, wurden aus offiziellen Preis- und Tariflisten (Barsoi-Liste, Gebührenordnung für Tierärzte) in der für das 2.

---

\* bpn@EAH-Consulting.de

Halbjahr 2008 gültigen Fassung errechnet. Bei den Medikamentenpreisen wurde immer die günstigste Alternative gewählt, d.h. wenn vorhanden, wurden Generika-Preise berücksichtigt. In pharmakoökonomischen Studien erfolgt immer eine Gesamtkostenbetrachtung, d.h. im Modell werden nicht nur Medikamentenpreise berücksichtigt, sondern auch sämtliche weiteren Kosten, die beispielsweise durch zusätzliche Diagnostik oder zusätzlich notwendig werdende Therapien anfallen. Ihre Berücksichtigung erfolgt dabei entsprechend der Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens.



**Abb. 1:** Struktur des Markov-Modells zur Klappenendokardiose (MVD) des Hundes. Die Abbildung zeigt den Pimobendan-Arm; der Aufbau des Benazepril-Arms ist identisch

Ergebnisdarstellungen

Die Ergebnisse werden für die Kosten und Wirksamkeit sowohl getrennt als auch in Relation dargestellt. Die Ergebnisse der Beispielanalyse enthält Tabelle 1.

**Tabelle 1:** Ergebnisse der pharmakoökonomischen Studie zur Klappenendokardiose des Hundes

Behandlung	Gesamtkosten während der Studiendauer c (€)	mittlere Lebenszeit e (Tage)	Kosten pro Lebens-/Behandlungstag c/e (€/Tag)	Kosten für einen zusätzlichen Lebenstag mit Pimobendan Δc/Δe (€/Tag)
Pimobendan	463,55	274	1,69	1,24
Benazepril	284,29	129	2,20	n.a.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Gesamtkosten während des 1-jährigen Beobachtungszeitraums für Pimobendan höher waren als für generisches Benazepril, dafür war Pimobendan auch effektiver, was die längere Überlebenszeit ausdrückt. Bei Berechnung der Kosten pro Behandlungstag war Pimobendan günstiger als generisches Benazepril, das heißt, die höheren Gesamtkosten resultieren lediglich aus der Tatsache, dass Hunde mit Pimobendan

länger leben, während sie mit Benazepril früher sterben und entsprechend keine weiteren Behandlungskosten mehr verursachen.

Zusätzlich erfolgt in pharmakoökonomischen Studien häufig eine sogenannte Inkrementalanalyse. In vorliegendem Beispiel wurde hierfür bestimmt, wie teuer ein zusätzlicher Lebenstag ist, den die Hunde durch Pimobendan gewinnen. Er errechnete sich zu € 1,24. In der Veterinärmedizin fehlen Untersuchungen, die angeben, wie viel ein Besitzer bereit ist für einen zusätzlichen Lebenstag seines Hundes zu bezahlen („willingness-to-pay“). Außerdem muss natürlich auch die Zahlungsfähigkeit des Tierhalters berücksichtigt werden, die von der Zahlungswilligkeit erheblich abweichen kann. Insofern kann die Interpretation dieser Kosten für einen zusätzlichen Lebenstag nur individuell und subjektiv durch den Tierarzt und Tierbesitzer erfolgen.

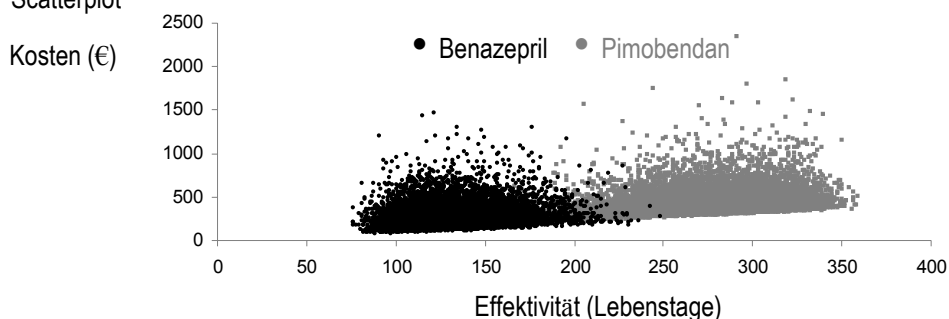
### Sensitivitätsanalysen

Sensitivitätsanalysen sollten in pharmakoökonomischen Studien immer durchgeführt werden, da die meisten Daten, die in eine ökonomische Evaluationsstudie einfließen, als unsicher oder variabel gelten. Dies gilt beispielsweise für Daten aus klinischen Studien, bei denen unsicher ist, inwieweit sie auf unterschiedliche Hundepopulationen übertragbar sind. Variabilitäten bestehen durch unterschiedliche Kostenniveaus in verschiedenen Praxen sowie bei tierärztlichen Leistungen, die sich in ihrem Umfang unterscheiden können. Durch Veränderung dieser Parameter wird bestimmt, in welchem Ausmaß sich das Ergebnis ändert. Dies ermöglicht eine Abschätzung der Robustheit des Modells, d.h. inwieweit kleine Abweichungen in den Parametern bereits zu grundlegenden Änderungen der Aussagen führen. Hierzu eignen sich Einweg-Sensitivitätsanalysen sowie probabilistische Sensitivitätsanalysen.

In Einweg-Sensitivitätsanalysen werden sämtliche relevanten Parameter, die in dem Modell berücksichtigt werden, nacheinander über einen plausiblen Bereich variiert. Ein plausibler Bereich umfasst beispielsweise das 95 %-Konfidenzintervall bei Daten aus klinischen Studien oder Minimum- und Maximumwerte bei Kostendaten. In der Beispielanalyse änderten sich die Ergebnisse nur minimal, und die Kosten pro Behandlungs- oder Lebenstag blieben mit Pimobendan immer niedriger als mit generischem Benazepril.

In probabilistischen Sensitivitätsanalysen wird allen Parametern nicht nur ein Wert, sondern eine Verteilungsfunktion (z.B. Gamma- oder Beta-Verteilung) zugrunde gelegt. Bei jedem Hund, der nun virtuell das Modell durchläuft, können alle Parameter den gesamten Bereich der Variabilität entsprechend ihrer Verteilungsfunktion gleichzeitig abdecken. Eine Darstellungsart der probabilistischen Sensitivitätsanalyse ist die sogenannte Scatterplot-Darstellung (Abbildung 2).

**Abb. 2:** Graphische Darstellung der probabilistischen Sensitivitätsanalyse als Kosten-Wirksamkeits-Scatterplot



Jeder Punkt der Punktwolken repräsentiert das Ergebnis für einen von insgesamt 10.000 Hunden und spiegelt dabei auch die Variationen wider, die in klinischen Studien gemessen wurden (95 %-Konfidenzintervall) sowie unterschiedliche Praxisstrukturen mit unterschiedlichen Preis- und Ausstattungsmerkmalen. Die Abbildung zeigt, dass Pimobendan etwas teurer ist, da die Punktwolke geringgradig höher liegt als die von Benazepril. Zusätzlich zeigt die Abbildung aber auch, dass Pimobendan deutlich effektiver ist, da die Punktwolke rechts von der für Benazepril liegt und nur wenige Überlappungen aufweist.

### Übertragbarkeit der Ergebnisse

Grundsätzlich ist eine Übertragbarkeit von pharmakoökonomischen Evaluationen auf andere Länder begrenzt. Nicht nur die verschiedenen Kostenstrukturen, sondern auch unterschiedliche Behandlungsgewohnheiten sollten in einem Modell abgebildet sein. Aus diesem Grund müssen Kosten-Effektivitätsanalysen für jedes Land gesondert erfolgen. Dies ist auch in der Beispielstudie zur Klappenendokardiose des Hundes erfolgt; und die Adaptation des deutschen Modells an Schweizer Behandlungsgewohnheiten und Schweizer Preisstrukturen ergab dabei vergleichbare Ergebnisse (Poulsen Nautrup & Van Vlaenderen 2009).

### Schlussfolgerungen

Eine Betrachtung der Gesamtkosten in Relation zum Nutzen gibt eine präzisere Auskunft zur Wirtschaftlichkeit von Arzneimittel als ein Vergleich der reinen Tagesmedikamentenkosten. Insofern können pharmakoökonomische Studien auch in der Kleintiermedizin eine nützliche und brauchbare Entscheidungshilfe für den Tierarzt und Tierbesitzer darstellen.

### Literatur

1. Schöffski O (2002): Einführung. In: Schöffski O, Schulenburg Graf v.d. (Hrsg.): Gesundheitsökonomische Evaluationen. Springer Verlag, Berlin, 3-13.
2. Nuijten MJC (1998): The selection of data sources for use in modelling studies. *PharmacoEconomics* 3(3):305-316.
3. Poulsen Nautrup B, Poulsen Nautrup C, VanVlaenderen I (2009): Cost-effectiveness analysis of pimobendan compared to benazepril for the treatment of acquired myxomatous mitral valve disease in dogs in Germany. *Value Health* 12(3):A62 (abstract PHC3). Poster presented at the ISPOR Annual 14th International Meeting, May 16-20, 2009 in Orlando, Florida, USA.
4. Lombard CW, Jöns O, Bussadori CM (2006): Clinical efficacy of pimobendan versus benazepril for the treatment of acquired atrioventricular valvular disease in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 42:249-261.
5. Häggström J, Boswood A, O'Grady M, Jöns O, Smith S, Swift S, *et al.* (2008): Effect of pimobendan or benazepril hydrochloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occurring myxomatous mitral valve disease: The QUEST Study. *J Vet Intern Med* 22(5):1124-1135.
6. Poulsen Nautrup B, Van Vlaenderen I (2009): Cost-effectiveness of pimobendan versus benazepril in acquired myxomatous mitral valve disease in dogs: an adaptation to Switzerland. *Value Health* 12(3):A62 (abstract PHC4). Poster presented at the ISPOR Annual 14th International Meeting, May 16-20, 2009 in Orlando, Florida, USA.

## Die Calicivirus-Evolution, die Notwendigkeit der Anpassung von Impfstoffen und die Ständige Impfkommission Veterinär

**Uwe Truyen\***

Institut für Tierhygiene und Öffentliches Veterinärwesen, Universität Leipzig

### Das feline Calicivirus

Das feline Calicivirus (FCV) ist neben dem feline Herpesvirus Typ 1 (FHV-1) wesentlich am sogenannten Katzenschnupfenkomplex beteiligt. FCV ist aus der Mehrzahl akuter Respirationserkrankungen isoliert worden. Pneumonien, Ulzerationen, Arthritis und Stomatitis bestimmen ebenfalls das klinische Bild. Die FCV-Infektion ist sehr kontagiös und die Morbidität nahezu 100 %. Besondere Eigenschaften des FCV sind: (1.) Induktion persistierender Infektionen, (2.) antigene Variabilität mit unterschiedlich enger Kreuzreaktivität und (3.) Induktion verschiedener Krankheitsformen.

Das Virus verursacht verschiedene Krankheitsformen, die unterschiedlich häufig auftreten: (1.) Akuter Katzenschnupfen, eine Erkrankung des oberen Respirationstrakts mit Konjunktivitis und Ulzera der Zunge und zuweilen Pneumonie; dieses Krankheitsbild ist das bei weitem häufigste. (2.) Akute transiente Lahmheit, zum Teil vergesellschaftet mit der akuten Katzenschnupfensymptomatik. (3.) Jüngst sind in den USA und auch in Deutschland Virusisolate beschrieben worden, die mit einem schweren Krankheitsbild mit hämorrhagischen Symptomen und hoher Letalität assoziiert waren (virulent systemische FCV). (4.) Chronische Stomatitis und Gingivitis: Die betroffenen Tiere zeigen über Monate hinweg eine oft schwere, therapieresistente, mit exzessiver Salivation einhergehende Stomatitis. FCV kann in einer Vielzahl dieser Fälle nachgewiesen werden. Das FCV zeigt als typisches RNA-Virus eine aktive Evolution. Die genetische Variabilität des Virus erleichtert eine Selektion bestimmter Virusisolate auch auf antigenetischer Basis. So konnte nachgewiesen werden, dass sich das Virus im Verlauf einer persistierenden Infektion in der Katze ändert und dass die Isolate, die spät im Verlauf der Infektion isoliert worden sind, von dem Serum der Katze weniger effizient neutralisiert werden. Dies zeigt eindrucksvoll die antigene Selektion von FCV in der Katze. Das gleiche Phänomen wurde auch auf Populationsebene gesehen. Innerhalb einer Kolonie lässt sich eine Reihe antigenetisch unterschiedlicher Isolate nachweisen. Betrachtet man nun große Katzenpopulationen in unterschiedlichen geographischen Regionen der Welt, zeigt sich auch hier das gleiche Problem. Mit dem Wissen, dass die meisten der verwendeten Impfstoffe auf Isolaten beruhen, die vor etwa 40 Jahren in den USA isoliert worden sind, lässt sich eine eingeschränkte Wirksamkeit der FCV-Impfung und das Auftreten von klinischen manifesten FCV-Infektionen in geimpften Katzen erklären.

Tot- und Lebendvakzinen enthalten zumeist Antigene gegen felines Herpesvirus (FHV-1) und Panleukopenievirus. Die Problematik der FCV-Prophylaxe erklärt sich aus der antigenen Vielfalt des FCV. Verschiedene Isolate induzieren einen unterschiedlichen Grad an Kreuzimmunität. Um die Nachteile der geringen Kreuzreaktivität der feline Calicivirusisolate zu mildern, werden oft verschiedene FCV-Stämme als Kombinationsimpfstoff verabreicht. Aufgrund der aktuellen und

---

\* truyen@vmf.uni-leipzig.de

fortschreitenden Entwicklung des FCV erscheint die regelmäßige Anpassung der Vakzinestämme angebracht, um einen belastbaren Impfschutz gegen die häufigsten Feldisolate zu erreichen. Dafür muss auch über die Schaffung einer Zulassungserleichterung für Tierimpfstoffe nachgedacht werden, die den Austausch von Impfstämmen in zugelassenen Impfstoffen erleichtert. Wenn dieser Schritt getan ist, werden die Impfstoffhersteller ihre Impfstoffe auch häufiger als heute üblich den aktuellen Situationen anpassen können.

### **Die Ständige Impfkommision Veterinär (StlKo Vet)**

Die Fachgruppe Kleintierpraxis des Bundesverbandes Praktizierender Tierärzte (bpt) hatte eine offensichtliche „Impfmüdigkeit“ zum Anlass genommen, sich gemeinsam mit führenden Immunologen aus dem deutschsprachigen Raum und einer Vertreterin des Paul-Ehrlich-Instituts intensiv mit dem Thema Impfung von Hund und Katze zu beschäftigen und fachlich fundierte Informationen und wissenschaftliche Erkenntnisse zusammenzutragen, um die zunehmende Verunsicherung in der Tierärzteschaft und bei Tierhaltern zu beseitigen. 1 Jahr später, im August 2006, waren im Konsens die „Impfempfehlungen für die Kleintierpraxis“ fertiggestellt worden, die Kleintierpraktikern zur Orientierung bei Fragen zur Grundimmunisierung, zu Impfintervallen und rechtlichen Gegebenheiten dienen sollten.

Um sicher zu stellen, dass notwendige Anpassungen der Impfempfehlungen an neue wissenschaftliche Erkenntnisse regelmäßig vorgenommen werden, konstituierte sich die StlKo Vet Ende 2005 im bpt. Ihr gehören die für die Leitlinie zur Impfung von Kleintieren verantwortlich zeichnenden Wissenschaftler und Vertreter der berufsständischen Organisationen BTK, bpt und DGK-DVG an.

Im August 2009 konnte die 2. Auflage der Impfempfehlungen, die nunmehr „Impfleitlinien“ genannt werden, fertiggestellt und als Beilage des Deutschen Tierärzteblatts an jeden Tierarzt kostenlos versandt werden.

Die Erfahrungen zeigen, dass die Impfempfehlungen („Mehr Tiere impfen, aber das einzelne Tier“) insgesamt gut angenommen wurden und dass die „Impfung nach Maß“ eine immer größere Akzeptanz unter den Tierärzten und -haltern findet.

Ende 2008 wurde die StlKo erweitert: Es wurde beschlossen, auch die Impfung von Pferden zu diskutieren und zu vermitteln. Dazu wurden 2 weitere namhafte Mitglieder, die Herren Professoren Osterrieder und Thein, aufgenommen, die gemeinsam mit 3 neuen Beisitzern und den übrigen Kommissionsmitgliedern und -beisitzern einen Konsens hinsichtlich der Pferdeimpfung erzielen wollen. Geplant ist, offizielle Empfehlungen mit entsprechenden Fachinformationen analog der Impfleitlinie für Kleintiere zu entwickeln.

### **Die Mitglieder und Beisitzer der Ständigen Impfkommision Vet.:**

Mitglieder:

Dr. Karin Duchow, Prof. Dr. Katrin Hartmann, Prof. Dr. Marian Horzinek, Prof. Dr. Hans Lutz, Prof. Dr. Klaus Osterrieder, Prof. Dr. Reinhard Straubinger (stellv. Vorsitz), Prof. Dr. Peter Thein, Prof. Dr. Uwe Truyen (Vorsitz).

Beisitzer:

Dr. Burkhard Wendland, Dr. Peter Witzmann, Dr. Michael Düe, Dr. Friedrich Röcken, TÄ Astrid Behr.

## Die FeLV-Infektion – was gibt es neues?

**Hans Lutz\*, Regina Hofmann**

Veterinärmedizinisches Labor, Vetsuisse-Fakultät, Universität Zürich (Schweiz)

Die FeLV-Infektion hat im Laufe der letzten 15 Jahre in vielen Ländern und Gegenden Europas zahlenmäßig an Bedeutung verloren. Dies ist einerseits auf die Einführung einfach durchzuführender Testverfahren zum Nachweis der Virämie und andererseits auf den vermehrten Einsatz wirkungsvoller Impfstoffe zurückzuführen. Gelegentlich kommt es aber in Beständen, die als FeLV-frei beurteilt wurden, zu Reinfektionen, die zunächst schwierig zu erklären sind. Heute wissen wir, dass die Pathogenese der FeLV-Infektion sehr vielgestaltig sein kann und dass die dem Kliniker zur Verfügung stehenden Testverfahren zwar virämische Tiere zuverlässig erkennen lassen, dass es daneben aber viele Verlaufsformen gibt, die mit den üblichen Testverfahren nicht ohne Weiteres diagnostiziert werden. Es ist das Ziel des vorliegenden Beitrags, neuere Entwicklungen der Kenntnis der Infektionspathogenese zu beschreiben.

FeLV ist ein Gamma-Retrovirus, welches vor über 45 Jahren entdeckt wurde (Jarrett *et al.* 1964). Es wurde bald klar, dass es für verschiedene Erkrankungsformen verantwortlich sein kann: Nicht regenerative Anämie, Immunschwächen sowie Tumoren (hauptsächlich Lymphome und myeloproliferative Erkrankungen) sind die wichtigsten, durch langdauernde FeLV-Virämie verursachten Erkrankungen (Hardy *et al.* 1976).

Zu Beginn der FeLV-Forschung beruhte die Diagnose der FeLV-Infektion bei privat gehaltenen Hauskatzen fast ausschließlich auf dem in den frühen 70er Jahren des letzten Jahrhunderts eingeführten indirekten Immunfluoreszenztest, mit welchem in getrockneten Blutaussstrichen FeLV-Antigene im Zytoplasma der Leukozyten und der Thrombozyten nachgewiesen werden konnte (Hardy *et al.* 1973). Daneben wurde während vieler Jahre FeLV im Plasma infizierter Katzen auch mittels Zellkulturtechniken nachgewiesen (Rangan *et al.* 1972). Die Beobachtung, dass bei virämischen Katzen große Mengen von FeLV-Proteinen im Blut auftreten, war die Grundlage für die Entwicklung eines Doppel-Antikörper-ELISA, mit welchem im Blut und Plasma von FeLV-virämischen Tieren das Innenkörperprotein p27 nachgewiesen werden kann (Lutz *et al.* 1983). Diese ELISA-Technik erlaubt heute die rasche und zuverlässige Erfassung von p27-Antigen im Blut virämischer Katzen und damit die Diagnose der Virämie. Zum Nachweis von p27-Antigen stehen in den medizinischen Laboratorien ELISA-Verfahren zur Verfügung; in der tierärztlichen Praxis kann die Infektion innerhalb von wenigen Minuten rasch und zuverlässig mittels des ELISA-Snap-Tests oder der Immunchromatographie diagnostiziert werden. Während vieler Jahre wurden gelegentlich einzelne Testresultate beobachtet, die als fraglich positiv beurteilt wurden. Mit dem Aufkommen von PCR-Techniken und insbesondere der Real-Time-PCR-Methode wurde es möglich, die Pathogenese der FeLV-Infektion mit einem zusätzlichen und hochempfindlichen Verfahren zu bestätigen (Hofmann-Lehmann *et al.* 2001; Jackson *et al.* 1996). Es wurde klar, dass unter Feldbedingungen die meisten Katzen in der Lage sind, die FeLV-Virämie zu überwinden. Gleichzeitig blieben diese

---

\* hlutz@vetclinics.uzh.ch

nun als immun zu betrachtenden Tiere im Blut aber in der PCR positiv für FeLV-Provirus (Hofmann-Lehmann *et al.* 2001). Die PCR eignet sich daher hervorragend, um zweifelhaft positive Schnelltestresultate zu bestätigen: Wenn ein fraglich positives p27-Resultat von einer Katze stammt, welche gleichzeitig in der PCR positiv ausfällt, dann ist das p27-Resultat mit hoher Wahrscheinlichkeit korrekt positiv (Lutz *et al.* 2009).

Zwischen der FeLV-Virämie und der Ausscheidung von FeLV-RNA im Speichel besteht eine fast perfekte Korrelation. Deshalb ist es möglich, die Diagnose einer FeLV-Virämie anstatt aus einer Blutprobe durch die Untersuchung einer Speichelprobe mittels Real-Time RT-PCR zu stellen (Gomes-Keller *et al.* 2006). Im Hinblick auf die relativ hohen Kosten der RT-PCR dürfte der Nachweis von FeLV-RNA im Speichel bei einzelnen Katzen allerdings nicht oft zur Anwendung kommen. Die Speicheluntersuchung dürfte aber dann von Bedeutung sein, wenn es darum geht aggressive Katzen zu testen, bei welchen die Blutentnahme ohne Narkose fast nicht möglich ist. Zudem eignet sich die Untersuchung von Speichelproben bei der routinemäßigen Überprüfung der FeLV-Freiheit ganzer Bestände. Wenn in einem Bestand von 30 Katzen eine einzige virämisch ist, lässt sich dies anhand einer einzelnen Untersuchung von gepoolten Speichelproben nachweisen. Unter diesen Bedingungen kommt der RT-PCR eine große Bedeutung zu, da die Kosten einer einzelnen Reaktion durch die Zahl der getesteten Tiere dividiert werden kann (Gomes-Keller *et al.* 2006).

FeLV-Impfstoffe erwiesen sich als hocheffizient zum Schutz von Katzen vor persistierender Antigenämie und Virämie und damit zum Schutz vor den typischen mit der FeLV-Virämie assoziierten tödlichen Erkrankungen. Die Vakzinierung führt zur signifikanten Verlängerung der Lebenserwartung bei geimpften Katzen. Einige der neueren FeLV-Vakzinen führen auch unter experimentellen Bedingungen zu hohen Schutzraten von über 90 % (preventable fraction). Allerdings konnte kürzlich gezeigt werden, dass vakzinierter Katzen nach experimenteller Infektion durch i.p.-Injektion von FeLV zwar vor den Langzeitfolgen der Virämie und der Antigenämie geschützt sind, dass diese aber nicht vor dem Angehen einer FeLV-Infektion geschützt werden konnten. Auch bei geimpften Katzen kommt es nach experimenteller Infektion zu einer minimalen Virusreplikation sowie zur Integration von Provirus-DNA in die DNA von verschiedenen Wirtszellen (Hofmann-Lehmann *et al.* 2006)

Die FeLV-Impfung wird als sogenannte Non-Core-Vakzine betrachtet. Dies bedeutet, dass die Notwendigkeit einer Vakzinierung bei jeder einzelnen Katze im Impfgespräch, welches zwischen der Tierärztin und der Besitzerin stattfinden soll, individuell und sorgfältig bestimmt werden muss. Bei Katzen, die keinen Auslauf ins Freie haben und auch während der Ferienabwesenheit der Besitzerin nie in einem Katzenheim untergebracht werden müssen, ist das Risiko einer Exposition gegenüber der FeLV-Infektion minimal. Solche Tiere benötigen keine Impfung. Im Gegensatz zur Katze ohne Auslauf sollte jede Katze dann gegen FeLV-Infektion geimpft werden, wenn sie Auslauf hat oder durch Unterbringung in einem Katzenheim ein gewisses Risiko läuft, durch FeLV infiziert zu werden. Wenn die Vorgeschichte einer zu impfenden Katze unklar ist, ist vor jeder Vakzinierung ein FeLV p27-Test durchzuführen. Das ist deshalb wichtig, da mit dem Test eine vorbestehende Virämie, respektive Antigenämie erkannt werden kann. Sollte zum Zeitpunkt der Impfung eine Infektion mit Virämie oder Antigenämie vorbestehen, ist das Risiko sehr groß, dass ausgerechnet diese Katze



später an einer für FeLV-Infektion typischen Erkrankung erkrankt und daher als Vakzine-Versager beurteilt wird. Bislang gibt es bei der FeLV-Vakzinierung – im Gegensatz zur Vakzine gegen felines Calicivirus, felines Herpesvirus und felines Parvovirus – keine publizierten Angaben über die Dauer der Immunität nach einer Impfung. Im Hinblick auf die mit zunehmendem Alter der Katze abnehmende Empfänglichkeit gegenüber der FeLV-Infektion empfehlen aber die Mitglieder der ständigen Impfkommission (STIKO) des Bundesverbands der praktizierenden Tierärzte sowie die Mitglieder der Gruppe ABCD, dass Katzen im Alter von mehr als 3–4 Jahren lediglich alle 2–3 Jahre geimpft zu werden brauchen (Lutz *et al.* 2009).

## Literatur

1. Gomes-Keller MA, Gonczi E, Tandon R, Riondato F, Hofmann-Lehmann R, Meli ML, Lutz H (2006): Detection of feline leukemia virus RNA in saliva from naturally infected cats and correlation of PCR results with those of current diagnostic methods. *J Clin Microbiol* 44:916-22.
2. Hardy WD Jr, Hess PW, MacEwen EG, McClelland AJ, Zuckerman EE, Essex M, Cotter SM, Jarrett O (1976): Biology of feline leukemia virus in the natural environment. *Cancer Res* 36:582-8.
3. Hardy WD Jr, Hirshaut Y, Hess P (1973): Detection of the feline leukemia virus and other mammalian oncornaviruses by immunofluorescence. *Bibl Haematol* 39:778-99.
4. Hofmann-Lehmann R, Huder JB, Gruber S, Boretti F, Sigrist B, Lutz H (2001): Feline leukaemia provirus load during the course of experimental infection and in naturally infected cats. *J Gen Virol* 82:1589-96.
5. Hofmann-Lehmann R, Tandon R, Boretti FS, Meli ML, Willi B, Cattori V, Gomes-Keller MA, Ossent P, Golder MC, Flynn JN, Lutz H (2006): Reassessment of feline leukaemia virus (FeLV) vaccines with novel sensitive molecular assays. *Vaccine* 24:1087-94.
6. Jackson ML, Haines DM, Taylor SM, Misra V (1996): Feline leukemia virus detection by ELISA and PCR in peripheral blood from 68 cats with high, moderate, or low suspicion of having FeLV-related disease. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 8:25-30.
7. Jarrett WF, Crawford EM, Martin WB, Davie F (1964): A Virus-Like Particle Associated with Leukemia (Lymphosarcoma). *Nature* 202:567-9.
8. Lutz H, Addie D, Belák S, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Frymus T, Gruffydd-Jones T, Hartmann K, Hosie MJ, Lloret A, Marsilio F, Pennisi MG, Radford AD, Thiry E, Truyen U, Horzinek MCH (2009): Feline leukaemia ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 11:565-574.
9. Lutz H, Pedersen NC, Durbin R, Theilen GH (1983): Monoclonal antibodies to three epitopic regions of feline leukemia virus p27 and their use in enzyme-linked immunosorbent assay of p27. *Journal of Immunological Methods* 56:209-20.
10. Rangan SR, Moyer PP, Cheong MP, Jensen EM (1972): Detection and assay of feline leukemia virus (FeLV) by a mixed-culture cytopathogenicity method. *Virology* 47:247-50.

## Das hat noch niemand so gemacht: Coronavirus-Deletionsmutanten als Impfreplikon

**Marian C. Horzinek\***

Bilthoven (The Netherlands)

Die Feline infektiöse Peritonitis (FIP) ist eine sporadische, fatale Erkrankung, die durch Mutanten ubiquitärer feliner Coronaviren (FCoV) verursacht wird. Ihre Pathogenese ist immer noch unklar, aber immunologische Mechanismen spielen ganz sicher eine Rolle.

FCoV sind bei Katzenwelpen gelegentlich für vorübergehende Durchfall- und (seltener) Schnupfensymptome verantwortlich. Die FIP ist vor allem eine Erkrankung in Katzenkollektiven, mit einer massiven Zunahme diagnostizierter Fälle während der 70er und 80er Jahre. Mehr als 80 % aller Katzen in Kollektiven sind seropositiv, und 5–12 % aller seropositiven Jungtiere erkranken an FIP; 75 % aller Fälle kommen bei Katzen unter 4 Jahren vor.

Das FCoV-Genom ist eine Einzelstrang-RNA mit 30.000 Basen und damit das größte bekannte RNA-Genom. Beim Kopieren macht die RNA-Polymerase etwa einen Fehler pro 10 kb, was eine große Heterogenität der Viruspopulation bedingt (das Quasispezies-Konzept). FIP-Mutantviren entstehen in der Regel *de novo* in der einzelnen Katze und werden nicht horizontal übertragen. Immunsuppression (als Folge von Stress durch hohe Populationsdichte, einer begleitenden Infektion mit Retroviren) begünstigt die FIP-Entstehung.

Jedes FIPV ist immunologisch nahe verwandt mit dem parentalen FCoV, aus dem es durch Mutation entstanden ist. Serologisch sind durch Virusneutralisation 2 Typen unterscheidbar: Der Typ 1, welcher vor allem in Europa und den USA vorkommt, und der Typ 2, der in Japan vorherrscht. Die meisten Untersuchungen – und auch die Entwicklung von Impfstoffen – wurden mit dem Typ 2 gemacht, denn dieser repliziert in der Zellkultur, während der Typ 1 dies meist nicht tut. Der Typ 1 ist Prototyp eines felinen CoV, wir nennen ihn das „Katzenvirus“, der Typ 2 entstand aus einer Rekombination der Genome dieses Virus mit jenem des caninen Coronavirus (CCV) und wir nennen ihn das „Bastardvirus“. Beide Typen können die FIP verursachen.

Maßnahmen, die FIP durch Management- und Hygienemaßnahmen zu beherrschen, hatten wechselhafte Erfolge, und der Ruf nach einem Impfstoff ist nach wie vor aktuell. Die Utrechter Veterinärvirologie hat darum eine Technik entwickelt, das Genom von Coronaviren zu manipulieren, etwa bestimmte Gene auszuschalten und umzuordnen. Dies ist bei einem Genom solcher Größe eine Herausforderung, und es bedurfte der Entwicklung einer besonderen Methode der „reverse genetics“ (Haijema et al. 2003; J. Virol. 77: 4528-4538), um dies zu erreichen. Wir haben schließlich eine Gruppe von 2 Genkomplexen (der offenen Leseraster 3abc und 7ab) im Bastardvirus selektiv ausgeschaltet und auf diese Weise Deletionsmutanten erhalten, die sich nicht nur in Kultur vermehren ließen, sondern auch in der Katze einen attenuierten Phänotyp zeigten. Bei Viruskonzentrationen, bei denen der Wildtyp tödlich ist, zeigten die Mutanten keinerlei

---

\* horzinek@gmail.com

Krankheitszeichen. Sie induzierten jedoch eine Immunantwort, und das Bastardvirus ohne den 3abc-Komplex (wie auch jenes ohne den 7ab-Cluster – wenngleich in geringerem Maße) konnte Katzen gegen eine homologe Belastungsinfektion mit virulentem FIPV schützen. Dies erfolgte nicht, wenn beide Genkomplexe ausgeschaltet worden waren. Unsere Untersuchungen haben eine mehr allgemeine Bedeutung: Die erwähnten Gene – sogenannte gruppen-spezifische, nicht-strukturelle Gene – kommen in wechselnden Konstellationen auch bei anderen Coronaviren vor, und die Strategie der Impfstoffentwicklung ließe sich etwa beim Virus des „*severe acute respiratory syndrome*“ (SARS) des Menschen einsetzen.

## Helminthenbekämpfung bei Hund und Katze – warum es sich lohnt, darüber nachzudenken

**Christian Bauer\***

Institut für Parasitologie, Justus-Liebig-Universität Gießen

Einige Wurmartarten haben in Mitteleuropa bei Hund und Katze ihre Bedeutung verloren und kommen nur noch selten vor (z.B. *Dipylidium caninum*). Viele andere Arten sind jedoch nach wie vor präsent oder werden sogar häufiger als in der Vergangenheit festgestellt. Manche Helminthosen verlaufen klinisch inapparent, andere können im Wirtstier Krankheitssymptome verursachen. Einige Helminthenarten sind auf Menschen übertragbar und besitzen als Zoonoseerreger auch eine humanmedizinische Bedeutung. Gründe für den Einsatz eines Anthelminthikums (Tabelle 1) bei Hund oder Katze sind:

- kausale Therapie einer klinisch verlaufenden Helminthose
- Vorbeugen vor Infektion (= Prophylaxe) oder vor drohender Erkrankung (= Metaphylaxe)
- Reduktion des Infektionsrisikos für Menschen
- Behandlung und Verhüten ekelerregender Helminthosen

**Tabelle 1:** Für Hund (H) und Katze (K) in Deutschland zugelassene Anthelminthika (Auswahl)

anthelminthischer Wirkstoff	Präparat (Beispiel)	Wirt	Wirkung <sup>1</sup> gegen intestinale Stadien von <sup>2</sup>						
			Tox	Unc	Anc	Tri	Tae	Mes	Ech
Fenbendazol	Panacur®	H, K	●●	●●	●●	•	•	-	-
Flubendazol	Flubenol®	H, K	●●	●●	●●	●●	•	-	-
Pyrantel	Banminth®	H, K	●●	•	•	-	-	-	-
Praziquantel	Droncit®	H, K	-	-	-	-	●●	●●	●●
Selamectin	Stronghold®	H, K	●●	-	●●K	-	-	-	-
Emodepsid/Praziquantel	Profender®	H, K	●●	●●	●●	●●H	●●	●●	●●
Fenbendazol/Praziquantel	Caniquantel®Plus	H, K	●●	●●	●●	•	●●	●●	●●
Milbemycinoxim/...	Program®Plus	H	●●	-	●●	●●	-	-	-
Milbemycinoxim/Praziquantel	Milbemax®	H, K	●●	-	●●	●●	●●	●●	●●
Moxidectin/...	Advocate®	H, K	●●	●●	●●	●●	-	-	-
Pyrantel/Epsiprantel	Banminth®Plus	H	●●	•	•	-	●●	●●	●●
Pyrantel/Febantel	Welpan®	H	●●	●●	●●	●●	-	-	-
Pyrantel/Praziquantel	Drontal®	K	●●	•	•	-	●●	●●	●●
Pyrantel/Febantel/Praziquantel	Drontal®Plus	H	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●
Pyrantel/Oxantel/Praziquantel	Dolpac®	H	●●	●●	●●	●●	●●	●●	-

<sup>1</sup>Wirkung: hochwirksam (●●), teilwirksam (•), unwirksam/nicht bekannt (-); Dosis und Behandlungsdauer gemäß der Fachinformation des jeweiligen Präparats.

<sup>2</sup>*Toxocara* spp. (Tox), *Uncinaria stenocephala* (Unc), *Ancylostoma* spp. (Anc), *Trichuris vulpis* (Tri), *Taenia* spp. (Tae), *Mesocostoides* spp./*Dipylidium caninum* (Mes), *Echinococcus* spp. (Ech).

\* christian.bauer@vetmed.uni-giessen.de

Ausreichende Kenntnisse über Erregerbiologie und -epidemiologie sowie im Bedarfsfall eine gesicherte Diagnose („vor der Therapie steht die Diagnose“) sind Grundlagen und unverzichtbare Voraussetzungen für die erfolgreiche Anwendung eines Antiparasitikums und Durchführung einer strategischen Bekämpfung. Die hierzulande gängige Praxis, z.B. Hunde, die als Haustiere gehalten werden, unabhängig von Parasitenstatus, Alter, Haltungsform oder Infektionsrisiko jährlich 1- bis 2-mal zu „entwürmen“, stimmt mit diesen medizinischen Prinzipien nicht überein. Gleiches gilt für die von unterschiedlicher Seite ausgegebene Empfehlung „4-mal entwurmen pro Jahr“. Denn:

- aktuelle Ergebnisse aus Deutschland zeigen, dass die überwiegende Zahl (> 90 %) aller routinemäßig untersuchten Hunde (> 53.000) keine intestinalen Nematodenstadien beherbergen. Diese Tiere werden somit durch die genannten Praktiken überflüssigerweise medikiert.
- Schweizer Parasitologen wiesen nach, dass durch wiederholten Einsatz von Drontal®Plus in 3-monatigen Intervallen die Eiausscheidung von Spulwürmern und anderen Helminthen nicht merklich reduziert wurde. Die „4-mal-pro-Jahr“-Praxis hat somit bei infektionsgefährdeten Hunden keinen nachweisbaren Nutzen.

Im vorliegenden Beitrag werden epidemiologisch fundierte und beispielhaft situationsbezogene Bekämpfungsmaßnahmen für einige in Mitteleuropa vorkommende Helminthosen dargestellt.

### ***Toxocara canis* und *Toxocara cati***

*T. canis* und *T. cati* sind die am häufigsten bei Hunden bzw. Katzen in Deutschland vorkommenden Helminthen. Die Auswertung aktueller Untersuchungsbefunde eines Labors zeigte für beide Spulwurmartens eine Befallshäufigkeit von knapp 5 %. Bei Hunden tritt ein patent *Toxocara*-Befall in allen Altersgruppen auf, doch sind Jungtiere am häufigsten betroffen. Bei Katzen besteht solche ausgeprägte Altersabhängigkeit nicht. Stärkerer Spulwurmbefall verursacht u.a. Wachstumsstillstand, Abmagerung, „Askaridenbauch“ und Pneumonie. Menschen können sich akzidentell durch orale Aufnahme larvenhaltiger *Toxocara*-Eier infizieren; die Infektion verläuft meist inapparent, kann aber auch, vor allem bei Kindern, klinisch manifest werden (viszerale, zerebrale oder okuläre Larva migrans).

Infektionen älterer (immuner) Hunde mit larvenhaltigen *Toxocara*-Eiern resultieren in einer somatischen Wanderung von Spulwurmlarven, die in Körpergeweben abgekapselt werden und als hypobiotische Stadien jahrelang lebensfähig bleiben. Im letzten Trächtigkeitsdrittel werden die Larven reaktiviert und wandern vom Muttertier vertikal über die Plazenta in die Föten ein. Praktisch alle Hundewelpen werden pränatal infiziert geboren (laktogene Infektionen sind zu vernachlässigen) und beginnen etwa 3 Wochen post natum mit der Eiausscheidung. Da säugende Hündinnen beim Reinigen der Welpen von diesen ausgeschiedene präadulte Spulwurmastadien aufnehmen, entwickeln häufig auch sie einen patenten *Toxocara*-Befall. So wird die Umwelt durch Welpen und Hündin gleichermaßen stark mit Spulwurmeiern kontaminiert.

In Hundezuchten zielen Maßnahmen der *Toxocara*-Bekämpfung darauf, Erkrankungen bei Welpen zu verhindern und die Eiausscheidung zu verringern. Dies kann durch wiederholte Behandlung der Welpen und Hündin während der Säugeperiode erfolgen (Tabelle 2). Durch planmäßigen Einsatz von makrozyklischen Laktonen ist es heutzutage praktikabel, auch der vertikalen Übertragung von Hündin auf Welpen zu begegnen (Tabelle 2). Damit wird die pränatale Infektion wesentlich, meist aber nicht vollständig reduziert, sodass auch Welpen einer so medikierten

Hündin wenigstens einmal im Alter von 2 Wochen mit einem Benzimidazol oder Pyrantel behandelt werden sollten.

Unter bestimmten Umständen können auch ältere, einzeln gehaltene Hunde wiederholt eine patente *Toxocara*-Infektion entwickeln und Eier ausscheiden. Daher äußern Hundehalter gelegentlich den Wunsch, beim eigenen (eventuell infektionsgefährdeten) Hund einen intestinalen Spulwurmbefall mit hoher Wahrscheinlichkeit auszuschließen. Dazu ist die regelmäßige anthelminthische Medikation in etwa 6-wöchigen Abständen (Präpatenz) erforderlich. Als Alternative bietet sich an, diese Hunde wiederholt im Jahr koproskopisch zu untersuchen und bei positivem Befund zu entwurmen.

Katzen erwerben Spulwurminfektionen durch Aufnahme ansteckungsfähiger Larven im Ei oder in Transportwirten (Kleinnager). Für *T. cati* spielt der laktogene Infektionsweg eine geringe Rolle, eine pränatale Übertragung findet offenbar nicht statt. Davon abgesehen empfiehlt sich für die Spulwurmbekämpfung bei Katzen analoges wie beim Hund.

**Tabelle 2:** Maßnahmen zur Bekämpfung der Toxocarose in Hundezuchten

Bekämpfungsziel	Medikation
Verhütung der patenten Infektion bei Welpen und Hündin nach vertikaler Übertragung auf Welpen	Welpen ab 2. Lebenswoche bis 2 Wochen nach dem Absetzen wiederholt in 2-wöchigem Intervall (z.B. mit Fenbendazol oder Pyrantel) <u>und</u> Hündin 2 (und 4) Wochen nach der Geburt
Reduktion der vertikalen Übertragung auf Welpen	Hündin: 4 x Selamectin 40 + 10 Tage vor sowie 10 + 40 Tage nach der Geburt <u>oder</u> Hündin: 2 x Doramectin oder Moxidectin (jeweils 1 mg/kg KM s.c.; Umwidmung!) am 40. und (50.) 55. Trächtigkeitstag

### Hakenwürmer

Im klimatisch gemäßigten Mitteleuropa kommen als autochthone Hakenwurmart bei Hunden *Uncinaria stenocephala* und bei Katzen *Ancylostoma tubaeforme* vor. (*Ancylostoma caninum* ist eine canide Hakenwurmart wärmerer Regionen und wird nördlich der Alpen nur sporadisch diagnostiziert.) Infektionsstadien sind freie Larven, die aktiv die Haut penetrieren oder oral aufgenommen werden. Pränatale oder laktogene Übertragungen wurden für *U. stenocephala* und *A. tubaeforme* nicht nachgewiesen. Hundewelpen infizieren sich mit *Uncinaria* initial i.d.R. erst kurz vor oder nach dem Absetzen in Ausläufen, die von älteren infizierten Hunden kontaminiert wurden. *U. stenocephala* verursacht schleimigen Durchfall, Eiweißmangel und Wachstumsstörungen, aber keine Anämie, da er nicht hämatophag ist. Dagegen ist *A. tubaeforme* ein Blutsauger, sodass Katzen mit starkem Befall anämisch werden. Hakenwurmart der Fleischfresser sind Zoonoseerreger; ihre perkutan eingedrungenen Larven verursachen beim Menschen das Krankheitsbild der Larva migrans cutanea.

Wenn in einer Hundezucht die Eradikation der heimischen Hakenwurmart angestrebt wird, müssten alle Hunde (Jungtiere ab dem 2. Lebensmonat) in 2- bis 3-wöchigen Intervallen medikiert werden. Bei der Arzneiauswahl (Tabelle 1) ist zu beachten, dass Milbemycinoxim-haltige Präparate gegen *Uncinaria* – wie Sektionsstudien zeigten – nicht ausreichend wirksam sind. Bei Katzen erwies sich zur Eindämmung eines Hakenwurmbefalls die monatliche Anwendung von Selamectin als erfolgreich.

### ***Echinococcus multilocularis***

Hauptwirt für *E. multilocularis* ist der Rotfuchs, jedoch können auch Hund und Katze Endwirte sein. Nach Verzehr natürlicher Zwischenwirte (Kleinnager) entwickeln sich die wenige Millimeter langen Bandwürmer im Dünndarm der Fleischfresser, die 4–5 Wochen p.i. (Präpatenz) mit der Ausscheidung von Proglottiden und Eiern beginnen. In einer deutschlandweit durchgeführten Querschnittsstudie wurden *E.-multilocularis*-Eier in Kotproben von jeweils etwa 0,2 % der untersuchten Hunde und Katzen nachgewiesen; Hunde aus Süddeutschland waren dabei deutlich häufiger als jene aus dem Norden betroffen. Endwirte und ihre Fäkalien bilden ein Gesundheitsrisiko für Menschen, bei denen sich nach akzidenteller Eiaufnahme Finngewebe (meist in der Leber) entwickeln kann und dann nach Jahren das klinische Bild der alveolären Echinokokkose verursacht. Daher sind in Regionen, in denen *E. multilocularis* häufig in der Fuchspopulation auftritt, folgende Maßnahmen zur Infektionsprävention bei Hund und Katze angezeigt:

- Verzehr von Kleinnagern verhindern.
- Bei „Mäusefängern“ regelmäßige Medikation mit Praziquantel in monatlichen Abständen.

Bislang wenig bekannt ist, dass Hunde auch Fehlwirte für *E. multilocularis* sein können; sie infizieren sich durch Aufnahme der Zestodeneier. Seit etwa 20 Jahren häufen sich u.a. in der Schweiz und Deutschland Fälle von caniner alveolärer Echinokokkose. Die Erkrankung (abdominale Umfangsvermehrung, tumorähnliche Lebervergrößerung u.a.) verläuft progressiv und unbehandelt oft innerhalb weniger Monate letal. In Einzelfällen gelang es nach frühzeitiger Diagnose (Organbiopsie, Serologie), durch Resektion des veränderten Gewebes und anschließender Langzeittherapie mit Albendazol (10 mg/kg KM/Tag, jeden 2. Monat) das Leben des Hundes wesentlich zu verlängern.

### **„Lungenwürmer“**

Adulte *Angiostrongylus vasorum* leben in der Arteria pulmonalis und *Crenosoma vulpis* in Bronchien von Caniden. *Aelurostrongylus abstrusus* parasitiert bei Katzen in Alveolen und Bronchioli. Diese Nematoden haben einen indirekten Entwicklungszyklus und benötigen Landschnecken als Zwischenwirte. Neuere Untersuchungsbefunde aus Deutschland zeigten, dass 1–7 % und 2–6 % der Hunde mit respiratorischer oder kardialer Erkrankung einen *Angiostrongylus*- bzw. *Crenosoma*-Befall aufweisen und etwa 6 % der symptomatischen Katzen mit *Aelurostrongylus* infiziert sind. Möglichkeiten der kurativen und parasitologischen Behandlung zeigt Tabelle 3. Vorbeugende Maßnahmen sind bislang nicht erprobt.

**Tabelle 3:** Vorschläge zur Therapie eines Lungenwurmbefalls bei Hund (H) und Katze (K)

Nematode	Therapieprotokoll (*Umwidmung)
<i>Angiostrongylus vasorum</i> (H)	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Moxidectin/... (Advocate®) 1- bis 2-mal im Monatsabstand</li> <li>○ Milbemycinoxim/... (Milbemax®) 4-mal im Wochenabstand</li> <li>○ Fenbendazol 25–50 mg/kg KM/Tag p.o. über 3 Wochen*</li> </ul>
<i>Crenosoma vulpis</i> (H)	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Milbemycinoxim/... (Milbemax®) 4-mal im Wochenabstand</li> <li>○ Fenbendazol 50 mg/kg KM/Tag über 1 Woche*</li> </ul>
<i>Aelurostrongylus abstrusus</i> (K)	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Fenbendazol 25–50 mg/kg KM/Tag über 2 Wochen*</li> </ul>

### Fazit

Pauschalempfehlungen zur Anwendung von Anthelminthika bei Hund und Katze (z.B. „4-mal entwurmen pro Jahr“) sind entweder überflüssig oder aber nutzlos und wiegen die Tierbesitzer in falscher Sicherheit. Bei Auswahl eines Wurmmittelpräparats sollte u.a. überprüft werden, ob sein Indikationsgebiet den Zielparasiten einschließt. Medizinisches Denken und Handeln erfordert auch beim Einsatz eines Anthelminthikums eine situationsbezogene Risikobewertung und eine auf den Einzelfall abgestimmte Bekämpfungsstrategie.

### Literatur

Folgende Bücher sind für weitergehende Informationen zum Thema empfehlenswert:

1. Eckert J, Friedhoff KT, Zahner H, Deplazes P (2008): Lehrbuch der Parasitologie für die Tiermedizin. 2. Aufl., Enke Stuttgart.
2. Schnieder T (Hrsg.) (2006): Veterinärmedizinische Parasitologie. 6. Aufl., Parey Stuttgart.
3. Von der ESCCAP-Homepage (<http://www.esccap.org/109/Empfehlungen/Deutsch.htm>) können zum Thema folgende Informationsblätter kostenlos abgerufen werden.
4. ESCCAP-Empfehlungen – Bekämpfung von Würmern (Helminthen) bei Hunden und Katzen.
5. Diagnostik-Leitfaden „Helminthen“ Hund und Katze.

Detaillierte Fachinformationen über Antiparasitika inkl. Präparatenamen und Vertreiberfirmen finden sich auf der kostenpflichtigen VETIDATA-Webseite (<http://www.vetidata.de>).

Literatur, mit der die im Beitrag erwähnten Fakten belegt werden, kann beim Autor erfragt werden.



## Muss das sein – Leitlinien in der Geburtshilfe?

### Axel Wehrend\*

Klinikum Veterinärmedizin, Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie der Groß- und Kleintiere mit Tierärztlicher Ambulanz der Justus-Liebig-Universität Gießen

### Besonderheiten der Geburtshilfe

Die Geburtshilfe bei Hund und Katze ist ein Betätigungsfeld, welches relativ stark konfliktbeladen ist (Leopold-Temmler & Wehrend 2007). Die Gründe dafür sind vielfältig. Ein Aspekt ist sicherlich, dass häufig eine starke emotionale Beziehung zwischen Hundebesitzer und Hündin besteht. Oftmals werden Parallelen aus dem eigenen Erleben der Geburt (oder der vergebliche Wunsch nach Fortpflanzung) auf die Situation beim Tier übertragen, was dazu führt, dass die „beste“ medizinische Behandlung verlangt wird. Zudem haben Züchter in vielen Fällen ein anderes Hintergrundwissen und eine andere Erwartungshaltung als der durchschnittliche Hundebesitzer. Die Geburt ist in Züchlerkreisen ein Ereignis, welches in Büchern, Fortbildungen und Gesprächen immer wieder abgehandelt wird. Angebliche Defizite des Geburtshelfers werden schnell erkannt. Weiterhin ist die nicht zu unterschätzende ökonomische Bedeutung von Welpen und Zuchthündinnen zu berücksichtigen.

Aus medizinischer Sicht ist beachtenswert, dass es in der Geburtshilfe nur wenige Alternativen zu einer richtigen oder einer falschen Entscheidung gibt, die unter Zeitdruck gefällt werden muss (Wehrend 2007). Dies soll ein Beispiel verdeutlichen: Eine Hauterkrankung oder eine Lahmheit kann ein „bisschen besser“ werden. Meist besteht die Möglichkeit, weitere diagnostische Verfahren zeitlich verzögert nachzuschalten oder nach einem unbefriedigenden Therapieerfolg eine andere Behandlung einzuleiten. In der Geburtshilfe entwickelt sich bei Fehlentscheidungen schnell eine lebensbedrohliche Situation für die Hündin und die Welpen. Die Möglichkeit den Patientenbesitzer über Fehlentscheidungen hinwegzutäuschen sind begrenzt. Sind die Welpen tot, dann sind sie tot. Konflikte entstehen vor allem dann, wenn der Hundebesitzer im Rahmen der sonographischen Untersuchung vor einem Kaiserschnitt sieht, dass die Feten leben und ihm nach der Operation mitgeteilt wird, dass kein Welpen lebt.

Es ist allgemein anerkannt, dass die Komplikationsrate bei und nach einem medizinischen Eingriff sinkt, wenn dieser regelmäßig durchgeführt wird. Die Geburtshilfe ist eine Disziplin, die in den meisten Praxen nur gelegentlich verlangt wird, sodass sich keine Routinen entwickeln können (Jeschke 2008). Diese Situation ist anfällig für Fehler in der Diagnostik und Therapie.

### Woher stammen Informationen zur Geburtshilfe

Im Rahmen des Studiums werden theoretische Kenntnisse zur Kleintiergeburtshilfe vermittelt, wobei der zeitliche und inhaltliche Umfang sicherlich vom Studienort und -zeitpunkt abhängt. Zudem kann nicht davon ausgegangen werden, dass einmal erworbenes Wissen im vollen Umfang für das gesamte Berufsleben gültig ist. Nach dem Studium stehen verschiedene Veranstaltungen der Fort- und Weiterbildung sowie das Vorbild von Kollegen zur Verfügung. Diese sind sicherlich sehr

---

\* Axel.Wehrend@vetmed.uni-giessen.de

individuell und können nicht als allgemeingültiger Standard gelten. Mittlerweile gibt es eine Reihe von nationalen und internationalen Fachbüchern, die zwar grundlegende Aspekte der Geburtshilfe in gleicher Weise behandeln, sich in spezifischen Punkten, wie z.B. der Oxytocin-Dosierung, widersprechen. Eine veterinärmedizinische Maßnahme ist grundsätzlich nicht anerkannt richtig oder falsch, wenn sie in einem Buch oder Aufsatz beschrieben oder nicht erwähnt wird. Bei Angaben aus Büchern stellt sich zudem die Frage der Aktualität. Publikationen in wissenschaftlichen Zeitschriften zeichnen sich zwar durch eine größere Aktualität aus, Alt *et al.* (2009) konnten jedoch zeigen, dass auf dem Gebiet der Kleintierreproduktion erhebliche qualitative Mängel in den veröffentlichten Studien nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin vorliegen. Unklar ist, was von einem praktizierenden Tierarzt bezüglich der Lektüre von wissenschaftlichen Zeitschriften verlangt werden kann (Welche Zeitschrift? Reicht eine Zeitschrift?).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass für das diagnostische und therapeutische Vorgehen in der Kleintiergeburtshilfe kaum allgemeingültige Standards bestehen. Was in der einen Praxis selbstverständlich ist, wird an anderer Stelle durchgehend unterlassen. Es stellt sich die Frage, woran sich ein Tierarzt orientieren kann, um den Stand des aktuellen Wissens über die effektive und angemessene Vorgehensweise zu erhalten. Das gleiche gilt im Konfliktfall für die Bewertung des Vorgehens von tierärztlicher, gutachterlicher und richterlicher Seite.

### Helfen Leitlinien?

Das Thema Leitlinien hat in den letzten beiden Jahren in der Veterinärmedizin an Bedeutung gewonnen und wird zunehmend kontrovers diskutiert. Dabei ist auffällig, dass Leitlinien die Bereiche betreffen, welche zu einer Ausweitung von tierärztlichen Tätigkeiten führen (Beispiel: Leitlinie zur Impfung von Kleintieren 2009), Zustimmung finden, während Themen, die konkrete Handlungsanweisungen beinhalten, auf Ablehnung stoßen. So sind Empfehlungen zur Aufklärung und Dokumentation in der Geburtshilfe im breiten Konsens erarbeitet worden (Bostedt *et al.* 2009), andere Aspekte der Geburtshilfe warten noch auf ihre Formulierung. Dies ist verständlich, sollte jedoch nicht dazu führen, auf diesem Gebiet nicht tätig zu werden. Es ist sicherlich besser, eigene Empfehlungen vorzubereiten, statt Gutachter und Gerichte darüber urteilen zu lassen, welcher Standard in der Geburtshilfe derzeit dem Stand der Wissenschaft entspricht. Der Begriff der Leitlinien, welcher in der Humanmedizin in seinen rechtlichen Konsequenzen definiert ist, sollte nicht der Konfliktpunkt sein. Die Bezeichnung Empfehlung ist sicherlich genauso dienlich wie der Begriff Leitlinie.

Die Vorteile von Leitlinien sind:

- Sie geben den aktuellen Stand des Wissens über effektive und angemessene Patientenversorgung wieder und machen damit tierärztliches Handeln sicherer und transparenter.
- Sie führen zu einer einheitlichen Basis von Tierarzt, Gutachter und Richter in grundlegenden Fragen der Geburtshilfe.
- Sie fördern die Kommunikation von Wissenschaft und Praxis, wenn die Leitlinien gemeinsam erarbeitet werden.

Siehe auch Bostedt (2010).

Diese Ziele können nur erreicht werden, wenn bei der Erstellung einige Punkte beachtet werden.

Es ist bei der Formulierung von Leitlinien nicht damit getan, dass sich einige Experten treffen und einen Text formulieren. Einfließen müssen die Erkenntnisse aus Grundlagenfächern, von klinischen Studien, Wissen aus der Anwendungserfahrung, Erkenntnisse des Tierschutzes und wirtschaftliche Aspekte. Das Resultat muss dann auf seine Anwendbarkeit und Evidenz überprüft werden. Die Aufzählung zeigt das Konfliktpotential, welches mit der Erarbeitung von Leitlinien verbunden ist. Die Diskussion muss daher von Anfang an auf eine breite Basis gestellt werden, um nichts zu übersehen und einen Konsens zu erreichen. Wir verfügen in der Veterinärmedizin über genügend Fachgesellschaften und Interessenvertretungen, um diese Entwicklung voranzutreiben. Im Bereich der Kleintiergeburtshilfe sind dies sicherlich die Fachgruppe „Physiologie und Pathologie der Fortpflanzung“ und die „Deutsche Gesellschaft für Kleintiermedizin“ in der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft. Die Mitwirkung des Bundesverbands Praktizierender Tierärzte ist wünschenswert und notwendig.

In der Humanmedizin ist der Stufenprozess, wie Leitlinien erstellt werden, klar definiert (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2008). Daran sollten wir uns vorläufig halten, um aus dieser Erfahrung, wenn nötig, zu modifizieren und zu verbessern. Der Weg zur Leitlinie muss transparent sein. Eine Leitlinie ist nie fertig. Sie muss stetig den sich verändernden Bedingungen angepasst werden und der Zugriff für jeden möglich sein. Das Internet bietet ideale Möglichkeit, um diese Forderungen zu erfüllen.

### **Behindern Leitlinien?**

Ja, wie jede Vorschrift bzw. Empfehlung. Unabhängig von Leitlinien gibt es im Bereich der Veterinärmedizin bereits eine Vielzahl von Einschränkungen der tierärztlichen Tätigkeit. Dazu gehören die Anforderungen an Tierärzte für bestimmte Untersuchungen, deren Ergebnis züchterische Konsequenzen haben (z.B. HD, bestimmte Augen- und Herzerkrankungen). Die Einschränkungen durch Leitlinien sind sicherlich als geringgradiger zu beurteilen. Auf jeden Fall muss jedoch vermieden werden, dass überzogene Forderungen zu einer Ausklammerung von Tierärzten von der Geburtshilfe führen, die diese Tätigkeit durchführen möchten.

### **Muss das sein – Leitlinien in der Geburtshilfe?**

Ja, wenn sie mit Bedacht erstellt und durch laufende Pflege auf dem aktuellen Stand gehalten werden.

### **Literatur**

1. Arlt S, Diety V, Heuwieser W (2009): Evidence-based medicine in canine reproduction: quality of current available literature. Reprod Dom Anim. Im Druck.
2. Bostedt H (2010): Braucht die Veterinärmedizin Leitlinien. 5. Leipziger Tierärztekongress, Blaue Hefte.
3. Bostedt H, Nolte I, Arlt S, Blaschzik S, Blendinger K, Braun J, Günzel-Apel AR, Röcken FE, Steidl T, Wehrend A, Wendland B (2009): Hündin und Katze in der Geburt – Empfehlungen zur Aufklärung und Dokumentation. Deutsches Tierärzteblatt 6:774-776.
4. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2008): Leitlinien der Gynäkologie und Geburtshilfe. Verlag S. Kramarz, Berlin, Band 1 bis 4.

5. Jeschke T (2008): Erhebungen zur Situation der caninen Reproduktionsmedizin bei Tierärzten und Züchtern – ein Beitrag zur Erhebung des Status quo und zur Verbesserung der Lehre auf diesem Gebiet. Diss. med. vet. Gießen.
6. Leopold-Temmler B, Wehrend A (2007): Bei der Geburtshilfe richtig handeln. Kleintierpraxis 52 (8): 526-527.
7. Wehrend A (2007): Helfen Leitlinien in der Geburtshilfe Konflikte zu vermeiden? Vortragszusammenfassungen der 53. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Kleintiermedizin, 15. – 18.11.2007 Berlin, 47-49.

## Und jetzt wird alles besser: Leitlinie Schmerztherapie bei Kleintieren

### Gremium Leitlinie Schmerztherapie\*

Vorsitz: PD Dr. Sabine P. Tacke, Klinik für Kleintiere, Chirurgie, Justus-Liebig-Universität Gießen

Schon lange sieht der Tierarzt die Behandlung und Verhinderung von Schmerzen bei den ihm anvertrauten Tieren als eine seiner zentralen Aufgaben an. Dies spiegelt deutlich die Bundestierärzteordnung (Ausfertigung 1965!) wider, denn dort ist der erste Satz diesem Thema gewidmet: „**Der Tierarzt ist berufen, Leiden und Krankheiten der Tiere zu verhüten, zu lindern und zu heilen**“. Auch das Tierschutzgesetz nimmt die Tierärzte in die Pflicht, indem es die Betäubung von warmblütigen Wirbeltieren, Amphibien und Reptilien dem Tierarzt vorbehält.

Dass die Forderung nach einer adäquaten Behandlung von Schmerzen bei Mensch und Tier gerechtfertigt ist, beweisen Untersuchungen zu den Mechanismen der Schmerzwahrnehmung bei Tieren: Sie unterscheidet sich nur in kleinen Details und unwesentlich von der des Menschen. In einer Vielzahl von Studien wurden die negativen Folgen von Schmerzen (gestörte Wundheilung, Inappetenz, Immunsuppression u.a.) dargestellt, sie stehen häufig in keinem Verhältnis zu ihrem positiven Effekt, der Verhinderung von weiteren Schäden durch Inaktivität oder Schonung.

In den letzten Jahren ist dem Thema Schmerztherapie in der Veterinärmedizin mehr Raum eingeräumt worden, nicht zuletzt katalysiert durch die Markteinführung neuer Analgetika. Eine ganze Reihe Bücher, Habilitationsschriften, Dissertationen und wissenschaftliche Studien beschäftigen sich mit dem Thema Schmerztherapie im weiteren Sinne. Die Basis für ein professionelles Schmerzmanagement ist also vorhanden, trotzdem bereitet es im (Praxis-)Alltag nicht selten Probleme.

Häufig gibt es Fragen wie: Hat mein Patient überhaupt Schmerzen? Wie schmerzhaft ist denn die vorliegende Erkrankung? Wie lange muss ich nach dieser Operation Schmerzmittel verabreichen? Und nach jener Operation? Welche Medikamente können bei einem Traumapatienten gefahrlos eingesetzt werden? Reicht die gegebene Medikation bei diesem Patienten aus? Was tun, wenn nicht-steroidale Antiphlogistika/Analgetika beim chronisch kranken Patienten nicht ausreichen? Was tun bei Tumorschmerzen? Gibt es ein Stufenschema wie beim Menschen? Gibt es neue Techniken oder Medikamente? Gibt es wissenschaftliche Beweise für die Wirksamkeit dieser Technik? Welche Vor- und Nachteile besitzt dieses Medikament?

Dies sind viele Fragen, die kaum ein Experte auf diesem Gebiet alle beantworten kann, geschweige denn, dass ein niedergelassener Kollege Zeit findet, sich über alle zu belesen. Die neue Leitlinie Schmerztherapie versucht Antworten zu geben. In komprimierter Form werden Wirkungen und Nebenwirkungen der in der Schmerztherapie angewendeten Medikamente sowie die Messung von Schmerzen und die Überwachung des Therapieerfolges besprochen. Einen relativ großen Raum nimmt die Besprechung therapeutischer Maßnahmen für bestimmte Situationen bzw. Krankheitsbilder ein. Hier wird das akute Trauma ebenso thematisiert wie der akute und chronische orthopädische Schmerz, die perioperative Schmerztherapie, der abdominale sowie der neuropathische Schmerz. Konkrete Patientenbeispiele runden dieses Kapitel ab. Durch eine entsprechende Ausgestaltung des Textes mit Fließschemata und Dosierungstabellen für die

---

\* alef@kleintierklinik.uni-leipzig.de

einzelnen Tierarten (inklusive Heimtiere, Vögel und Reptilien) wird der Tierarzt in die Lage versetzt, bei Bedarf sofort entsprechend handeln zu können.

Jeder potentiell unter Schmerzen leidende Patient in der tierärztlichen Praxis hat ein Anrecht auf eine adäquate Schmerzbehandlung. Ein standardisiertes Vorgehen ist für viele Patienten sicher nützlich, wird aber einigen Patienten nicht gerecht. Es gilt, die Patienten zu erkennen, die ein differenzierteres Vorgehen erfordern und entsprechende Therapiemöglichkeiten an der Hand zu haben. Die Empfehlung zur Schmerztherapie in der Kleintierpraxis verfolgt das Ziel, jedem Tierarzt Instrumente an die Hand zu geben, mit denen er eine sachgerechte, differenzierte Schmerztherapie in der Praxis konkret umsetzen und gewährleisten kann, ohne allzu sehr das Zeitkontingent des Tierarztes zu belasten.

Die Autoren hoffen, dass die Schmerztherapie in der Praxis durch die Leitlinie noch besser wird!

Für die Autoren der Leitlinie Schmerztherapie:

Prof. Dr. M. Alef, Klinik für Kleintiere, Universität Leipzig

## Stenosen der oberen Atemwege, welche alten Methoden haben sich bewährt und was bringen neue Techniken?

**Gerhard U. Oechtering\*, Johanna P. Hueber, Claudia Schlueter**

Klinik für Kleintiere, Universität Leipzig

### Einführung

Patienten mit Stenosen oder Obstruktionen der oberen Atemwege können sowohl mit chronischer als auch mit akuter, lebensbedrohender Symptomatik vorgestellt werden. Bei Hund und Katze können die Probleme auf mehreren anatomischen Ebenen auftreten:

1. Naseneingang – Nares und Vestibulum nasi
2. Nasenhöhle – Cavum nasi
3. Nasenausgang – Meatus nasopharyngeus und Choanen
4. Nasenrachen – Nasopharynx
5. Kehlkopf – Larynx

Das Spektrum der Ursachen ist vielfältig und reicht von angeborenen bis zu erworbenen Erkrankungen. Die klinische Relevanz ist in der Regel hoch, eine Atemeinschränkung ist häufig mit einer ausgeprägten Beeinträchtigung des Patienten bis hin zu akuter Lebensgefährdung verbunden. Während die Bedeutung laryngealer Stenosen allgemein anerkannt ist, wird die Problematik einer Einengung oder Verlegung der nasalen Atemwege bei Hund und Katze nicht selten unterschätzt. Beide Tierarten gelten als obligate Nasenatmer und können bei einer Verlegung nicht wie der Mensch problemlos von nasaler auf orale Atmung umstellen.

### Diagnostik

Die oberen Atemwege sind am wachen Patienten nicht einfach zu untersuchen. Neben der Beurteilung von Atemgeräuschen und Atemtyp sind nur die Nares visuell zu beurteilen. Alle nachfolgenden Abschnitte sind weder visuell noch palpatorisch ausreichend zu untersuchen. Bildgebende Verfahren sind hier unverzichtbar. Prinzipiell stehen neben Endoskopie und klassischer Röntgenuntersuchung die Schnittbildverfahren Computertomografie und Magnetresonanztomografie zur Verfügung. Wir sehen in der Kombination von Endoskopie und CT-Untersuchung das Verfahren mit der höchsten diagnostischen Aussagekraft.

### Naseneingang

Einengungen der Nares und des Vestibulum nasi können folgende **Ursachen** haben:

1. Angeborene Missbildung bei fast allen brachycephalen Hunde- und Katzenrassen
2. Stenosierend verheilende Verletzungen oder Verklebungen zwischen Septum und Nasenflügel (Biss- und Schussverletzungen, Autounfall, iatrogen nach chirurgischen Eingriffen in diesem Bereich)

---

\* oechtering@kleintierklinik.uni-leipzig.de

Alle **therapeutischen Verfahren** haben die Erweiterung des Lumens zum Ziel. Bei den angeborenen Missbildungen der Nasenflügel bei brachycephalen Hunden und Katzen wurde **bisher** ausschließlich die sogenannte „**Wedge-Technik**“ (Keiltechnik) propagiert. Wir konnten zeigen, dass diese Operationstechnik oft nicht zum erwünschten Erfolg führen kann, da die angestrebte Erweiterung des Lumens nicht die eigentliche Stenose im Naseneingang erfassen kann. Diese ist wenige Millimeter weiter kaudal im Bereich des Vestibulums nasi lokalisiert und mit dem unbewaffneten Auge in der Regel nicht zu diagnostizieren. Hier steht als **neues therapeutisches Verfahren** die **Vestibuloplastie** zur Verfügung, bei der jene Anteile des Nasenflügels, die das Vestibulum obstruieren, reseziert werden.

### Nasenhöhle

Obstruktionen der Nasenhöhle können folgende **Ursachen** haben:

1. Angeborene Missbildung bei fast allen brachycephalen Hunde- und Katzenrassen  
Hier überlagern sich 2 strukturelle Probleme:
  - a. Die „weggezüchtete Nase“ ist in Ihrem Lumen viel zu klein, um die vorhandenen Nasenmuscheln aufzunehmen und es bleibt kein Raum für offene intranasale Atemwege.
  - b. Die unter diesen Bedingungen wachsenden Nasenmuscheln sind dysplastisch und verstärken mit ihrer plumpen und massigen Struktur die intranasale Obstruktion.
2. Angeborene Conchenfehlbildung bei dolichocephalen Rassen
3. Jede Form von Fremdkörper, Tumor und intranasaler Entzündung kann alleine oder zusammen mit ausgeprägter Sekretbildung zur Verlegung von Atemwegen führen.

Die **therapeutischen Optionen** sind in diesen Fällen sehr variabel und abhängig von der spezifischen Ursache. Bei relativer Conchenhypertrophie steht mit der **LATE-Technik** (Laser-Assistierte-Turbinektomie) erstmals ein Verfahren zur Verfügung, dass intranasale Missbildungen bei brachycephalen Hunden und Katzen erfolgreich therapiert.

### Nasenausgang

Auch der Nasenausgang, hier definiert als Meatus nasopharyngeus und Choanen, kann durch mannigfaltige Ursachen in seinem Lumen eingeschränkt oder ganz verlegt werden. Strömungstechnisch ist es für die Atemfunktion völlig unerheblich, an welcher Stelle der nasalen Atemwege eine Stenose besteht. Deswegen sind diese mitunter schwierig zu diagnostizierenden Passagehindernisse oft eine große Herausforderung. Als Ursachen kommen infrage:

1. Angeborene Missbildungen
  - choanale Atresie
2. Traumata im Bereich von Nase und Schädelbasis
3. Fremdkörper
4. Stenosierend verheilende Entzündung

Entsprechend der sehr unterschiedlichen Ätiologie kommen auch sehr unterschiedliche therapeutische Möglichkeiten in Betracht. Allen gemeinsam ist, dass der Zugang zum



stenosierenden Prozess ausgesprochen schwierig ist. Prinzipiell bestehen 3 Zugangswege: a) transnasal (endoskopisch anterograd), b) transnasopharyngeal (endoskopisch retrograd) und chirurgisch (transpalatinal). Unabhängig davon, welche Variante zur Vergrößerung des Lumens gewählt wird, a) Ballondilatation, b) Stentimplantation oder c) chirurgische Resektion der Stenose, besteht bei jedem dieser Therapieverfahren die große Herausforderung in einer **Verhinderung einer Restenose durch eine überschießende reparative Reaktion im Wundbereich**. Möglichkeiten zur Minimierung der Restenose bestehen in a) medikamentellen Strategien (systemische Gabe von Kortikoiden oder lokaler Applikation von Mitomycin C, um die Fibroblastenproliferation zu hemmen und oder b) Hemmung der Wundheilung durch lokale Bestrahlung in Form einer Brachytherapie mit  $\beta$ -Strahlung.

### Nasenrachen

1. Kraniale oder kaudale Atresien bzw. Stenosen (angeboren oder erworben)
2. Nasopharyngeale Polypen (Katze!)
3. Fremdkörper (Katze!)

Einengungen der oberen Atemwege im Bereich des Nasenrachens treten bei der Katze deutlich häufiger auf als beim Hund. Hier sind entweder die beiden „Enden“ des kranial knöchern und kaudal muskulös begrenzten Atemwegs, also im Bereich der Choanen oder in Höhe des Ostium intrapharyngeum, betroffen oder der mittlere Bereich auf Höhe der Ostia tubae auditivae. Kranial und kaudal sind es in der Regel konstriktive Prozesse, die zu einer Stenose führen. Verlegungen im mittleren Bereich des Nasenrachens haben eine gänzlich andere Ätiologie und kommen typischerweise bei der Katze vor. Hier führt eine massive Gewebezubildung zur Obstruktion des Nasenrachens. Überschießendes Granulationsgewebe aus entzündlich veränderter Schleimhaut des Mittelohres oder der Tuba auditiva breitet sich polypenförmig in den Nasenrachen hinein aus und kann dort mehrere Zentimeter groß werden. Die therapeutischen Möglichkeiten für konstriktive Prozesse entsprechen den Verfahren, die im Abschnitt Nasenausgang beschrieben sind. Die Therapie nasopharyngealer Polypen besteht in endoskopisch kontrollierter Exstirpation, bei Rezidiven gegebenenfalls invasiver chirurgischer Intervention am Mittelohr.

### Kehlkopf

Strukturelle oder funktionelle Einengungen des Larynxlumens können eine dramatische klinische Symptomatik bewirken. Auch hier ist eine Diagnostik am wachen Tier selten umfassend möglich. In der Regel ist eine endoskopische Untersuchung die diagnostische Methode der Wahl. Ätiologisch sollte an folgende Ursachen gedacht werden:

1. Verletzungen des Kehlkopfs (Biss-, Schussverletzung, Autounfall)
2. Tumoren des Kehlkopfes
3. Kehlkopfkollaps (Mops)
4. Laryngozeilen im Bereich der Stimmtaschen (brachyzephale Hunderassen)
5. Kehlkopflähmung
6. Stimmlippengranulome

Als Beispiele für eine strukturelle und eine funktionelle Beeinträchtigung des laryngealen Atemwegs sollen nachfolgend neue therapeutische Möglichkeiten zur Behandlung eines kollabierten Kehlkopfs und einer Kehlkopflähmung angesprochen werden.

Die Knorpelerweichung, die in den letzten Jahren zunehmend bei der Rasse Mops beobachtet wird, galt lange als weitgehend nicht zu beeinflussen und führte zu der dramatischen Situation eines vor allem bei Inspiration **kollabierenden Kehlkopfs**. Wir konnten jedoch mit der externen laryngealen Versteifung (entweder lasergestützt oder durch Induktion von Narbengewebe durch Schleimhautresektion) auch bei fortgeschrittenen Fällen eine nachhaltige klinische Verbesserung der Atmung erzielen.

Die klassische funktionelle Beeinträchtigung des Kehlkopfs besteht in der sogenannten **Kehlkopflähmung** und dem damit einhergehenden Funktionsausfall des M. cricoarytenoideus dorsalis, dem einzigen Stimmritzenweiterer. Hier besteht neben der eingeführten Technik der Lateralisation des Arytenoids heute die Möglichkeit der Stimmlippenexstirpation. Die sehr gewebeschonenden modernen Geräte zur Hochfrequenzchirurgie wie auch die Dioden- oder CO<sub>2</sub>-Laser induzieren bei der heute üblichen mikrolaryngoskopischen Chirurgie (Kehlkopfchirurgie unter Verwendung eines OP-Mikroskops oder videoendoskopischer Techniken) einen nur minimalen kollateralen Gewebeschaden. Damit konnte die früher gefürchtete Gefahr der intralaryngealen Narbenbildung („laryngeal webbing“) deutlich minimiert werden.

Abschließend muss betont werden, dass jeder Versuch einer chirurgischen Erweiterung von Engstellen in Hohlräumen die akute Gefahr von nachfolgenden zirkulären Reparationsvorgängen in sich trägt und damit die große Gefahr einer stenosierenden Narbengewebsbildung. Anders ausgedrückt: **Jede chirurgische Stenotherapie kann eine neue, unter Umständen sogar stärkere Restenosierung auslösen.** Wichtig ist es, die Schädigung des verbleibenden Gewebes möglichst gering zu halten und eine zirkuläre Schleimhautverwundung möglichst zu vermeiden. Exzessiver Einsatz thermischer Techniken (HF, Laser) kann zu tieferer Gewebeschädigung führen und damit zu konstringierender Narbenbildung.

### Weiterführende Literatur

1. Amis TC, Smith MM, Gaber CE, Kurpershoek C (1986): Upper airway obstruction in canine laryngeal paralysis. *Am J Vet Res.* ;47(5):1007-10.
2. Aron DN, Crowe DT (1985): Upper airway obstruction. General principles and selected conditions in the dog and cat. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* ;15(5):891-917.
3. Billen F, Day MJ, Clercx C (2006): Diagnosis of pharyngeal disorders in dogs: a retrospective study of 67 cases. *Journal of Small Animal Practice* ;47(3):122-9.
4. Blegvad NR (1954): Choanal atresia. *Acta Otolaryngol Suppl.* ;116:46-9.
5. Bureau S, Monnet E (2002): Effects of Suture Tension and Surgical Approach During Unilateral Arytenoid Lateralization on the Rima Glottidis in the Canine Larynx. *Veterinary Surgery* ;31(6):589-95.
6. Caldarelli DD, Friedberg SA (1977): Transnasal microsurgical correction of choanal atresia. *Laryngoscope*; 87(12):2023-30.
7. Cook WR (2006): Observations on the upper respiratory tract of the dog and cat. *J Small Anim Pract.* 2006; 5:309-29.
8. Daniel SJ (2006): The upper airway: congenital malformations. *Paediatr Respir Rev.* 2006 ;7 Suppl 1:S260-S263.
9. Dawes JD (1952): The course of the nasal airstreams. *J Laryngol Otol.* 1952 ;66(12):583-93.

10. Harvey CE, Venker-von-Haagen A (1975): Surgical management of pharyngeal and laryngeal airway obstruction in the dog. *Vet Clin North Am.* 1975;5(3):515-35.
11. Harvey CE (1989): Inherited and congenital airway conditions. *Journal of Small Animal Practice* ;30:184-7.
12. Knecht C (1979): Upper airway obstruction in brachycephalic dogs. *Comp Cont Educ Pract Vet.* 1979 .
13. Nöller C, Aupperle H, Seeger J, Oechtering GU (2008): Anatomical fundamentals of the brachycephalic syndrome in dogs. *Anatomia Histologia Embryologia XXVII Congress of the Association of Veterinary Anatomists[Budapest/Hungary]*.
14. Nöller C, Walter A, Seeger J, Oechtering GU (2008): Brachycephalic conchae – insufficient and obstructing structures. *Anatomia Histologia Embryologia XXVII Congress of the Association of Veterinary Anatomists[Budapest/Hungary]*.
15. Oechtering GU, Alef M, Kiefer I, Ludewig E (2005): Virtual endoscopy of the upper and central airways of small animals with multirow detector ct. *EAVDI, 12th Annual Conference, Naples, Italy; E.A.V.D.I. (European Association of Veterinary Diagnostic Imaging) XII. Annual Congress, Neapel/Italien.*
16. Oechtering GU, Hueber J, Kiefer I, Nöller C (2007): Laser Assisted Turbinectomy (LATE) - A Novel Approach to Brachycephalic Airway Syndrome. *Veterinary Surgery* ;36(4):E11.
17. Oechtering GU, Hueber JP, Oechtering TH, Noeller C (2007): Laser Assisted Turbinectomy (LATE) - Treating brachycephalic airway distress at its intranasal origin. *Veterinary Surgery* ;36(6):E18.
18. Oechtering TH, Oechtering GU, Nöller C (2007): Strukturelle Besonderheiten der Nase brachycephaler Hunderassen in der Computertomographie. *Tieraerztl Prax.* ; 35 (K):177-87.
19. Ogura JH, Dammkoehler R, Nelson JR, Kawasaki M, Togawa K (1966): Nasal obstruction and the mechanics of breathing. Physiologic relationships and the effects of nasal surgery. *Arch Otolaryngol.*;83(2):135-50.
20. Phillips PS, Monoo-Kuofi K, Hore ID, Atherton DJ, Albert DM (2006): Successful treatment of laryngeal stenosis in laryngo-onycho-cutaneous syndrome with topical mitomycin C. *Pediatr Dermatol.* ;23(1):75-7.
21. Radlinsky MG, Mason DE, Hodgson D (2004): Transnasal Laryngoscopy for the Diagnosis of Laryngeal Paralysis in Dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* ;40(3):211-5.
22. Reznik GK (1990): Comparative anatomy, physiology, and function of the upper respiratory tract. *Environ Health Perspect.* 1990 ;85:171-6.
23. Roh JL, Lee YW, Park CI (2006): Can mitomycin C really prevent airway stenosis? *Laryngoscope*; 116(3):440-5.
24. Willard MD, Radlinsky MA (1999): Endoscopic examination of the choanae in dogs and cats: 118 cases (1988-1998). *J Am Vet Med Assoc.* 1999 ;215(9):1301-5.

## Tierschutz und Brachyzephalie

### Wo stehen wir heute und was bewegt sich national und international?

**Claudia Schlueter\*, Johanna P. Hueber, Gerhard U. Oechtering**

Klinik für Kleintiere, Universität Leipzig

#### Tierschutzrelevanz – die aktuelle Situation

Sie sind beliebt wie nie zuvor. Brachyzephe Hunde, wie der Mops, Französische Bulldoggen und Englische Bulldoggen, machen einen immer größeren Teil der Patienten in der Tierarztpraxis aus. Dabei stehen Atemnot, Belastungs- und Wärmeintoleranz im Vordergrund. Uns erreichen im Sommer täglich bis zu 8 Anfragen, die eine dramatische Atemnot bis hin zu Erstickungsanfällen und Ohnmacht beschreiben. Die Anfragen kommen hauptsächlich aus Deutschland, jedoch auch aus den Beneluxländern, Österreich, der Schweiz, Italien und Griechenland. Immer wiederkehrende und häufig formulierte Aussagen der Tierhalter sind:

- „Mein Hund kommt gar nicht mehr zur Ruhe, weil er nicht weiß, wie er schlafen soll!“
- „Bei der kleinsten Anstrengung kippt mein Hund um.“
- „Ich habe Angst, dass mein Hund den Sommer nicht überlebt!“
- „Mein Hund läuft 100 m, dann kann er nicht mehr, würgt und muss sich übergeben!“
- „Ich lasse im Winter die Fenster offen, weil mein Hund die Heizung nicht verträgt.“
- „Mein Hund braucht mehrere Stunden bis er sich nach dem Spielen wieder erholt hat.“

Während noch vor wenigen Jahren Symptome wie Schnarchen und Hitzeempfindlichkeit charakteristisch für ein brachyzepheles Syndrom waren (Aron & Crowe 1985; Hendricks 2004; Hobson 1995; Koch *et al.* 2003; Lorinson *et al.* 1997), berichten Besitzer zunehmend von folgenden zusätzlichen Symptomen:

- zyanotische Schleimhäute und Kollaps nach Belastung
- Schlafapnoe in der Nacht
- Schnarchgeräusche von Geburt an
- Belastungs- und Hitzeintoleranz ab 16 °C mit stark verlängerten Erholungszeiten
- bis zu 15-mal tägliches Erbrechen und Würgen
- Fettleibigkeit

In den letzten 4 Jahren haben wir 274 brachyzephe Hunde der Rassen Mops (139), Französische Bulldogge (103) und Englische Bulldogge (32) untersucht. Von diesen Tieren wurden 93 wegen anderer Erkrankungen, die nicht die Atemwege betreffen, vorgestellt. Insgesamt hatten 181 (Mops – 97; Französische Bulldogge – 68; Englische Bulldogge – 16) ein schweres brachyzepheles Atemnotsyndrom und mussten an Nase, Rachen und sehr häufig auch am Kehlkopf operiert werden.

Besonders gravierend an dieser Entwicklung ist, dass bei diesen Moderassen schon sehr junge Tiere von einer schweren Atemnot betroffen sein können. Während der Altersdurchschnitt noch vor wenigen Jahren bei 5–8 Jahren lag, sind die von uns operierten Tiere im Schnitt 2 Jahre alt. Unsere jüngsten OP-Patienten waren 4 oder 5 Monate (4/181) bzw. unter einem Jahr alt (24/181).

---

\* schlueter@kleintierklinik.uni-leipzig.de

Auch die Körpermasse spielt vor allem beim Mops eine wesentliche Rolle, da diese Rasse sehr oft adipös vorgestellt wird, was die respiratorische Kapazität dramatisch reduzieren kann. Der schwerste männliche Mops wog fast 15 kg. Dies ist bei einem Idealgewicht von etwa 8 kg fast das Doppelte. Die untersuchten Rüden waren im Schnitt alle adipös, das durchschnittliche Gewicht betrug 9,6 kg.

### Brachyzephalie und Thermoregulation

Brachyzephe Hunde sind insbesondere an warmen Tagen prädisponiert für Dyspnoe, da der Nasen-, Gaumen- und Rachenbereich missgebildet ist (Wegner 1986).

Die Aufgabe der Thermoregulation bei Hunden ist es, die Körpertemperatur unabhängig von der Außentemperatur konstant zu halten und das hitzempfindliche Gehirn vor zu hohen Temperaturen zu schützen (Robertshaw 2006). Bei Temperaturen ab 25 °C steigt die Atemfrequenz exponentiell an, der Hund beginnt zu hecheln (Hallwachs 1960). Diese kontrollierte Erhöhung der Atemfrequenz geht mit einer Senkung des Atemzugvolumens einher. Ziel des Hechelns ist es, die Ventilation der oberen Atemwege zu erhöhen. Hierbei wird Luft durch die Nase ein- und durch das Maul wieder ausgeatmet (Schmidt-Nielsen *et al.* 1970). Die Anfeuchtung der Luft findet hauptsächlich an den Epithelien der Nasenmuscheln statt und führt durch den erzeugten Luftstrom zu einer Erhöhung der Verdunstungskälte (Robertshaw 2006).

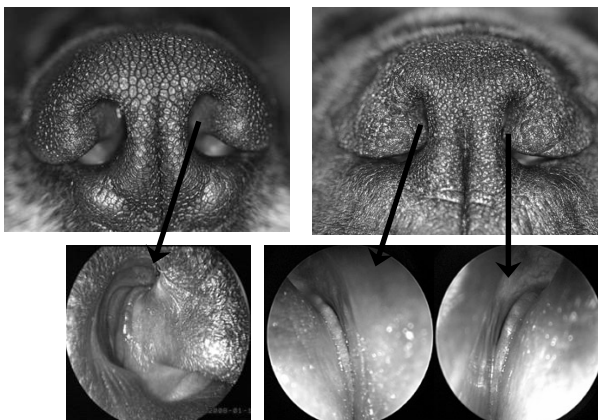
Es sind also 3 Komponenten wichtig, damit die Thermoregulation gut funktionieren kann:

1. eine große Oberfläche in der Nasenhöhle (Verzweigung der Nasenmuscheln)
2. Feuchtigkeit auf der Oberfläche durch die Nasendrüsen (v.a. der lateralen Nasendrüse)
3. ein ungestörter Luftstrom in die Nase hinein und aus dem Maul heraus

### Doch wie funktioniert die Thermoregulation bei einem Hund, der keine Nase mehr hat?

Bereits an den Nasenlöchern zeigen sich bei allen von uns untersuchten brachyzephalen Hunden mittel- bis hochgradige Stenosen. Besonders zu beachten ist hierbei, dass es sich an den Nasenlöchern um 2 Engstellen handelt (Abb. 1). Weitere Engstellen, auf die hier nicht weiter eingegangen werden soll, finden sich in Form von verdickten und aberrant wachsenden Nasenmuscheln in der stark verkürzten Nasenhöhle (Oechtering *et al.* 2007) und im Rachen. Brachyzephe Hunde haben somit aufgrund ihrer starken Missbildungen:

1. KEINE große Oberfläche in der Nase und
2. KEINEN ungestörten Luftstrom in die Nase hinein und aus dem Maul heraus.



**Abb. 1:**

Nasenlöcher eines Deutschen Schäferhunds (links) und einer Französischen Bulldogge (rechts), bei der beide Engstellen deutlich sichtbar sind:

1. Die Nasenflügel (oben), die ganz eng an der Nasenscheidewand anliegen und
2. die Verschlussfalte (unten), die an der Plica alaris im Nasenvorhof (direkt am Übergang in die nicht pigmentierte Nasenhöhle) direkt dem Nasenseptum anliegt

### **Brachyzehalie und Tierschutz national und international**

Das deutsche Tierschutzgesetz geht in § 11b auf die Züchtung von Wirbeltieren ein, definiert und verbietet Qualzucht. Hiernach ist es verboten, Wirbeltiere zu züchten, bei denen „erblich bedingt Körperteile oder Organe für den artgemäßen Gebrauch fehlen oder untauglich oder umgestaltet sind und hierdurch Schmerzen, Leiden oder Schäden auftreten“. Das Tierschutzgutachten zur Auslegung des § 11b vom 2. Juni 1999 (BMELF: Bundesministerium für Ernährung 2000) geht unter anderem speziell auf Brachyzehalie ein. Es wird *empfohlen* Hunde mit „extreme[r] Rundköpfigkeit, insbesondere [mit] disproportionierte[r] Verkürzung der Gesichtsknochen“, von der Zucht auszuschließen. Ein „vom Zuchtverband festzulegende[r] Grenzwert“ soll definieren, auf welche Tiere das zutrifft. Nur liegt genau hier das Problem, wenn ein Zuchtverband mit eigenen Interessen Grenzwerte für sich selber definieren soll. Einige Forscher versuchen anhand von eindeutigen Merkmalen einen Grenzwert festzulegen. In einer Arbeitsgruppe in der Schweiz wurde dies durch eine radiologische Methode angestrebt (Arnold 2004; Balli 2004) und in einer Dissertation der FU Berlin wurde eine Zuchtausschlussgrenze für Perserkatzen erarbeitet und vorgeschlagen (Nöller 2006).

Eine ähnliche Problematik zeigt sich in Österreich, hier ist zum 1.2.2008 eine Novelle zum Tierschutzgesetz in Kraft getreten, die das Verbot von Qualzüchtungen neu geregelt hat. Von Vorteil ist hier, dass dem Qualzuchtverbot nun Tiere unterliegen, die nicht bestimmte phänotypische Merkmale aufweisen, sondern klinische Symptome zeigen. Es ist auch nicht nur die Vornahme von Qualzüchtungen, sondern der Import und Erwerb sowie die Weitergabe und das Ausstellen von Tieren mit Qualzuchtmerkmalen verboten. Jedoch steht der wirksamen Umsetzung dieses Gesetzes entgegen, dass der österreichische Gesetzgeber weder die Rassestandards ändert, noch Rassen diskriminiert bzw. verbietet. Deshalb sind auch hier Umsetzungs- und Vollzugsprobleme vorprogrammiert, da auch unterschützende Maßnahmen (wie Schulung der Zuchtrichter, Sachkunde der Züchter usw.) nicht vorgesehen sind (Binder 2008).

Insbesondere die Mopszucht ist auf einem Irrweg, das haben auch einige Züchter erkannt. Es gibt bereits Versuche dem entgegen zu steuern (Retromops, MPRV). Dabei reichen die Instrumente in Deutschland von der Auswahl langnasiger Zuchttiere bis zur Einkreuzung länger-nasiger Hunderassen wie Terrier und Beagle.

Der VDH hat kürzlich eine „Leistungsprüfung“ zur Erlangung der Zuchttauglichkeit eingeführt. Auch dieses Instrument ist ein erster kleiner Schritt, jedoch völlig unzureichend, da es weder Bestimmungen gibt, bei welcher Temperatur die Prüfung stattfindet, noch gewährleistet ist, dass nicht pharmakologisch eingegriffen wurde.

In den Vereinigten Staaten setzt sich der American Kennel Club mit der Problematik auseinander und beschäftigt sich insbesondere mit der Hitzeempfindlichkeit der Tiere. Ausschlaggebender Punkt hierfür war, dass sich amerikanische Fluggesellschaften geweigert hatten, brachyzephale Hunde aufgrund einer zu hohen Sterberate weiterhin auf ihren Flügen mitzunehmen. Tiere, die von ihren Besitzern beispielsweise mit in den Urlaub genommen werden sollten, konnten durch einen stress- und hitzebedingten Kollaps nur noch tot aus der Box geborgen werden.

Auch der Kennel Club im Vereinigten Königreich ist gefordert. Nach dem Fernsehbericht der BBC „Pedigree Dogs Exposed“ werden Stimmen immer lauter, die fordern, entschiedener gegen Qualzuchten vorzugehen. Speziell genannt werden der „nach Luft schnappende“ Mops und die Englische Bulldogge, die kaum noch fähig sei sich auf natürlichem Wege zu paaren. Außerdem sei es gängige Praxis beim Kennel Club, dass Nachkommen aus Mutter-Sohn-Paarungen oder Bruder-

Schwester-Verbindungen entstehen. Beim Mops sei die Inzucht so stark, dass es in Großbritannien zwar 10.000 Tiere gibt, dies jedoch nur etwa 50 genetisch unterschiedlichen Individuen entspricht. Damit sei diese Rasse genetisch stärker gefährdet als der Große Panda (BBC 2008).

### **Warum findet die Problematik so wenig Berücksichtigung, trotz der Tierschutzrelevanz?**

Verheerender Weise werden von Züchtern, Hundebesitzern, der breiten Öffentlichkeit und leider wider besseres Wissen auch von uns Tierärzten die deutlichen Symptome einer hochgradigen Verlegung der Atemwege bei brachyzephalen Hunden und Katzen als „rassespezifisch“ angesehen. Man stelle sich einen dyspnoischen Irish Setter vor, der in der tierärztlichen Praxis mit den lauten Stridores eines Mopses vorgestellt würde. Niemand käme auf den Gedanken, dies als „normal“ zu bezeichnen. Kommt der Mopsbesitzer in großer Angst, um seinen dyspnoischen Hund in die Tierärztliche Praxis, hört er nicht selten folgenden Satz: „Was wollen Sie denn, es ist halt ein Mops!“, oder gar „Sie haben ihn sich ja selber ausgesucht“. Die fatale und geradezu ignorante Sichtweise mancher Züchter lässt sich in folgendem Zitat erschreckend klar erkennen: „*Er hat eine kurze Nase und ist daher hitzeempfindlich. Freut er sich über etwas oder ist er aufgeregt, wedelt er mit der Rute, schnorcht und schnauft durch die Nase, was sich sehr lustig anhört, genau wie sein lautes Schnarchen, wenn er schläft.*“

Wir Tierärzte müssen uns angesprochen fühlen, denn unter dem Begriff „tierschutzrelevant“ werden Handlungen verstanden, die gegen den Tierschutz verstoßen und um die sich der Tierarzt als „Tierschützer“ kümmern muss.

### **Resümee**

Durch gezielte Züchtung hat man bei brachyzephalen Hunden und Katzen ein lebensnotwendiges Organ „weggezüchtet“. Mit dem strukturellen und funktionellen Verlust des Organs Nase sind unverzichtbare Körperfunktionen wie Atmung, Riechvermögen und Thermoregulation hochgradig eingeschränkt worden.

Im Gegensatz zu fast allen anderen genetisch fixierten Erkrankungen, handelt es sich bei der Brachyzephalie von Hund und Katze um eine rein „menschengemachte“ Erbkrankheit, deren Missbildungen zu schweren Leiden führen können. Die Kriterien der Qualzucht sind klar erfüllt! Aber leiden muss nicht nur die vierbeinige Kreatur, wie viele Tierhalter, die den als angeblich „freiatmend“ angepriesenen Welpen in gutem Glauben erworben haben, leiden ab dem ersten Sommer für viele Jahre zusammen mit ihrem um Luft kämpfenden vierbeinigen Lebensgefährten.

Die Grenzen des tierärztlich Vertretbaren sind bereits lange überschritten. Eine Lösung der Qualzuchtproblematik ist unserer Ansicht nach noch nicht in Sicht, trotz erster kleiner Bemühungen. Züchter und Zuchtverbände haben gleichermaßen versagt. Nun gilt es, geltende Gesetze wirksam umzusetzen.

### **Literatur**

1. Aron DN, Crowe DT (1985): Upper Airway Obstruction - General Principles and Selected Conditions in the Dog and Cat, Vet Clinics of North Am: Small Animal Practice, Vol 15 (5), S. 891-917.
2. Balli A (2004): Radiologische Methode zur Klassifizierung der Schädeltypen und Beurteilung des Brachycephalengrades beim Hund. Dissertation (Teil 1) der Veterinärmedizinischen Fakultät Zürich.
3. BBC (2008): [http://www.bbc.co.uk/pressoffice/pressreleases/stories/2008/08\\_august/19/dogs.shtml](http://www.bbc.co.uk/pressoffice/pressreleases/stories/2008/08_august/19/dogs.shtml).

4. Binder R (2008): Wann wird Zucht zur Qual(-zucht)?, VUW Magazin (Veterinärmedizinische Universität Wien), 2, 14-16.
5. BMELF: Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten (2000): Gutachten zur Auslegung von § 11b des Tierschutzgesetzes (Verbot von Qualzuchtungen). Bonn, S. 1-53.
6. Hallwachs O (1960): [Oxygen consumption and behaviour of the temperature of nonanesthetized dogs during environmental temperature of -10degrees C. to 35degrees C.]. Pflugers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere. 271:748-60.
7. Hendricks JC (2004): Brachycephalic Airway Syndrome, in: KING, L. G.: Textbook of Respiratory Disease in Dogs and Cats. St. Louis, Missouri, Saunders, Elsevier (USA), S.310ff.
8. Hobson HP (1995): Brachycephalic Syndrome. Semin Vet Med Surg (Small Anim), 10, S. 109.
9. Koch DA, Arnold S, Hubler M, Montavon PM (2003): Brachycephalic Syndrome in Dogs. Compendium 25[1], 48-55.
10. Lorinson D, Bright R, White R (1997): Brachycephalic airway obstruction syndrome - a review of 118 cases. Canine Practice. 22:18-21.
11. Nöller C (2006): Klinisch-funktionelle Anatomie und computertomographische Darstellung der Nase bei normo- und brachycephalen Katzen [Dissertation med. vet.] Freie Universität Berlin.
12. Oechtering TH, Oechtering GU, Nöller C (2007): Structural characteristics of the nose in brachycephalic dog breeds analysed by computed tomography. Tierärztl Prax. 35 (K):177-87.
13. Robertshaw D (2006): Mechanisms for the control of respiratory evaporative heat loss in panting animals. J Appl Physiol 101: 664-668.
14. Schmidt-Nielsen K, Bretz WL, Taylor CR (1970): Panting in dogs: unidirectional air flow over evaporative surfaces. Science. 169(950):1102-4.
15. Wegner W (1986): Defekte und Dispositionen, Hannover, Schaper Verlag.
16. Wegner W (1979): Tierschutzrelevante Erbängel bei Hunden und Katzen, Tierärztliche Praxis, 7, S. 361-366.



## Ich habe ein Hornhautulkus diagnostiziert – für welche Therapie entscheide ich mich?

**Andrea Steinmetz\***

Klinik für Kleintiere, Universität Leipzig

### Korneaanatomie

Die Kornea besteht von außen nach innen aus einem mehrschichtigen Plattenepithel mit darunter liegender Bowman-Membran, dem Stroma (als dickster Schicht), der Descemet-Membran und einem einschichtigen Endothel. Hundehornhaut ist im Mittel  $562 \pm 6,2 \mu\text{m}$  dick, wobei die zentrale Kornea dünner als die periphere ausfällt (Gilger *et al.* 1991).

Die Hornhaut wird von sensiblen Nervenfasern des N. trigeminus versorgt, welche limbal zunächst im Stroma verlaufen und zentripetal freie Nervenenden in der Epithelschicht bilden (Barrett *et al.* 1991).

Die gesunde Kornea besitzt weder eine Gefäß- noch eine lymphatische Versorgung.

### Ulkusarten

Ulzerative Prozesse der Kornea werden nach Tiefe und Ursache klassifiziert (Gilger 2007). Hinsichtlich der Tiefe wird zwischen superficialen und stromalen Defekten und einer Descemetozele unterschieden. Weiterhin können bakteriell, viral oder fungal hervorgerufene (und unterhaltene) Ulzera differenziert werden.

Auch wenn oder gerade weil die Kausalitäten vielfältig sein können, muss das ursächliche Agens identifiziert und möglichst abgestellt werden. Hierzu gehören beispielsweise Fremdkörper, Lidanomalien (Makroblepharon, Distichiasis, ektopische Zilien, Entropium, ausgeprägte Karunkelbehaarung), Keratokonjunktivitis sicca, Trichiasis und autoimmune Prozesse.

### Weiterführende Diagnostik

Sonderformen bzw. Komplikationen stellen chronische, infizierte und einschmelzende Defekte dar.

Diese erfordern eine mikrobiologische und zytologische Untersuchung. Die Proben hierfür sollten mittels sterilem Tupfer bzw. einem Zyto-Bürstchen möglichst aus der Tiefe und deshalb unter Lokalanästhesie gewonnen werden.

### Behandlung von oberflächlichen Ulzera

Ein Halskragen ist nach unserer Erfahrung Grundvoraussetzung für jede Ulkustherapie, da durch die Läsion eine Stimulation der sensiblen Nervenenden hervorgerufen wird, welche zu ausgeprägten Reizerscheinungen führen kann. Dieser sollte je nach Kopfform und Beweglichkeit des Tieres ausreichend groß gewählt werden.

Die Ulkustherapie kann man stufenweise gestalten. Das *nicht infizierte superficiale Ulcus* kann zunächst nur mit einem Mydriatikum, Tränenersatz-Tropfen und Augenspülung therapiert werden. Als Mydriatikum empfiehlt sich 1 % Atropin AT 1-mal täglich, um der Reflexuveitis und der schmerzhaften Ziliarkörperkontraktur entgegen zu wirken. Einige Tiere (v.a. Katzen) reagieren mit

---

\* steinmetz@kleintierklinik.uni-leipzig.de

starkem Speichelfluss auf den bitteren Atropingeschmack. Hier sollte man auf 1 %ige Atropinsalbe (in der Apotheke anfertigen lassen) oder Tropicamid- bzw. Scopolamin-haltige Augentropfen übergehen.

Weiterhin lassen wir 3-mal täglich Hyaluronsäure-haltige (z.B. Vislube®, Hylan®, Vismed®) Augentropfen verabreichen. Die Präparate werden in Konservierungsstoff-freien Violen angeboten, besitzen eine lange abdeckende, schützende und mild antientzündliche Wirkung. Als hilfreich haben sich auch Spülungen (mittels Spritze) des Auges 1- bis 2-mal täglich mit Kochsalzlösung erwiesen.

Kann man den Heilungsprozess aus verschiedenen Gründen nicht engmaschig überwachen oder existieren bereits Anzeichen einer bakteriellen Infektion (eitriger Augenausfluss, ausgeprägtes Korneaödem und Einschmelzungen), empfiehlt sich die zusätzliche Gabe von antibiotischen Augentropfen oder -salben. Erstere müssen 5- bis 7-mal, letztere 4-mal täglich gegeben werden. Zu empfehlen sind hier Gentamicin, Triple-Antibiotika (z.B. Polyspectran® CAVE: nicht bei Katzen, Gefahr der Anaphylaxie), Tobramycin, Kanamycin bzw. das nach Antibiotogramm ermittelte Antibiotikum. Wichtig ist, dass zwischen den Gaben der jeweiligen verschiedenen Medikamente mindestens 30 Minuten liegen sollten und jedes einzelne Medikament gut über den Tag verteilt gegeben werden sollte.

Kommt es unter der initialen Therapie nicht zur Heilung, z.B. bei schlecht auf dem Stroma haftendem Epithel (Bentley *et al.* 2001), kann man mittels trockenem Watteträger unter Lokalanästhesie vorsichtig die Oberfläche touchieren und somit lose Epithelränder entfernen und im Ulkusbett ein Débridement herbeiführen. Die nächste Stufe der mechanischen Behandlung ist die Gitterskarifizierung (cave: nicht bei der Katze, siehe unten) bis in die oberflächlichen Stromaschichten hinein und über die Ulkugrenzen hinweg.

Mithilfe einer Kontaktlinse kann die Anheftung des Epithels gefördert und die Verweildauer der Medikamente verlängert werden.

Großflächige, nicht heilende Ulzera können auch mit einer dünnen Schicht Gewebekleber versehen werden. Diese Therapieform empfiehlt sich v.a. bei Katzen.

Eine weitere Möglichkeit der Behandlung nicht heilender superficialer Prozesse stellt die lamelläre Keratektomie dar. Letztere bietet die Vorteile der Entfernung des gesamten pathologischen Prozesses und der histologischen Untersuchung des OP-Produkts.

### **Besonderheiten der Katze hinsichtlich der Behandlung von Ulzera**

Im Gegensatz zum Hund sind bei Katzen häufig Herpesviren Auslöser für Ulzera. Beim Vorliegen typischer klinischer Anzeichen (gleichzeitig vorliegende Schnupfensymptomatik, typische dendritische superficiale Ulzera) sollte von einer Herpesvirusinfektion ausgegangen werden, auch wenn die PCR häufig negativ ausfällt. Es besteht die Gefahr der Entstehung einer schwer beherrschbaren stromalen Keratitis, deren Entwicklung mit einer Skarifizierung iatrogen beschleunigt werden kann.

Deshalb sollten betroffene Katzen neben o.g. Medikamenten lokal Trifluridin-haltige (Triflumann®AT)

5- bis 6-mal täglich (über maximal 14 Tage) und p.o. L-Lysin (Fa. Albrecht oder Vetoquinol) 1- bis 2-mal täglich und Famciclovir 13–15mg/kg 1-mal täglich erhalten.

### Behandlung stromaler Ulzera

*Nicht progressive Ulzera* können unter engmaschiger Kontrolle medikamentell (wie oben geschildert) therapiert werden.

Bakterielle Infektionen der Kornea stellen eine Komplikation dar und können innerhalb von Stunden verheerende *einschmelzende Destruktionen* verursachen und der Hornhaut eine „puddingartige“, perforationsgefährdete Konsistenz verleihen. Damit ist die Integrität des Bulbus in Gefahr. Konsekutiv entsteht eine Uveitis anterior. In einem solchen Fall sollten – wenn möglich nach Antibiotogramm – unbedingt stündlich Augentropfen (z.B. Gentamicin-AT, Floxal®, Ciloxan®) und ein systemisches Antibiotikum (z.B. Amoxicillin-Clavulansäure) verabreicht werden. Oxytetracycline – lokal und systemisch verabreicht – wirken antikollagenolytisch. Ebenfalls antikollagenolytisch wirkt Acetylcystein. Zusätzlich zu bisher bereits erwähnten Medikamenten kommen lokal nichtsteroidale Antiphlogistika (z.B. Trometamol-Ketorolac, Acular®AT) 3-mal tgl. zur Bekämpfung der Konsekutiv-uveitis und ggf. Serum (enthält Metalloproteinasehemmer) zum Einsatz.

### Chirurgische Ulkustherapien

Schreitet das Ulkus trotz adäquater Therapie weiter fort bzw. überschreitet die *Ulkustiefe* 50 % der Korneadicke (entsprechend für Descemetozele und Perforation geltend), sollte ein chirurgisches Verfahren gewählt werden.

Liegt ein *einschmelzender Prozess* vor, kommt aufgrund der sehr fragilen Korneakonsistenz nur eine Bindehautlappenplastik (auch: Konjunktivalflap) infrage, welche dem betroffenen Areal eine Abstützung und eine die Heilung fördernde Blutversorgung verschafft. Diese Operationsmethode ist relativ einfach und hat den Vorteil, dass das Implantat in reichlicher Menge vorhanden ist und entsprechend der Größe des Defekts regelrecht anmodelliert werden kann. Wichtig ist, dass das Konjunktivalgewebe mittels resorbierbarem Nahtmaterial der Stärke 8/0 bis 9/0 einzeln oder fortlaufend direkt in den Ulkusrand hinein genäht wird. Nachteile sind die fehlende Festigkeit (bei großflächigen Prozessen) und die spätere Beeinträchtigung der Transparenz der Kornea. Diesbezüglich günstiger verhalten sich beispielsweise SIS®-Implantate, welche bei größeren Defekten doppelt gelegt eingenäht werden sollten und die korneo-konjunktivale Verschiebeplastik. Letztere erfordert die lamelläre Spaltung der gesunden benachbarten Kornea und bringt deren oberflächliche Schicht in den Ulkusbereich. Diese Methode verbindet den Vorteil einer freien Korneatransplantation (Transparenz und Stabilität der Kornea in der Pupillarebene) mit dem eines Konjunktivalflaps (Gefäßversorgung zur Heilungsförderung).

### Literatur

1. Gilger BC, Whitley RD, Mc Laughlin SA, Wright JC, Drane JW (1991): Canine corneal thickness measured by ultrasonic pachymetry. Am J Vet Res 52: 1570-1572.
2. Barrett P, Sagiotti R, Merideth R, Jackson P (1991): Absolute corneal sensitivity and corneal trigeminal nerve anatomy in normal dogs. Prog Vet Comp Ophthalmol 1: 245-254.
3. Gilger BC (2007): Diseases and Surgery of the Canine Cornea and Sclera. In: Gelatt K; ed. Veterinary Ophthalmology, 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 690-752.
4. Bentley E, Abrams GA, Covitz D, et al. (2001): Morphology and immunohistochemistry of spontaneous chronic corneal epithelial defects (SCCED) in dogs. Invest Ophthalmol Vis Sci 42: 2262-2269.

## Entzündungen am Katzenauge – Wie sinnvoll ist die Gabe von Augensalben?

Uwe Gränitz\*

Tierarztpraxis für Augenheilkunde, Chemnitz

### Besonderheiten von Erkrankungen des Auges und seiner Adnexen bei Katzen

Die Mehrzahl der Augenerkrankungen bei Katzen sind – im Gegensatz zum Hund – infektiöser Natur. Allergische und autoimmun bedingte Augenkrankheiten sind seltener. **Aus diesem Grund sollten Kortikoide bei Katzen nur dann eingesetzt werden, wenn eine Immunopathie/Allergie (z.B. allergische oder eosinophile Konjunktivitis) histologisch oder zytologisch nachgewiesen wurde oder wenn eine Uveitis vorliegt, bei welcher eine Kortikoidapplikation ebenfalls notwendig ist.** Sehr oft handelt es sich um systemische Erkrankungen, welche sich zusätzlich durch eine Tendenz zur Erregerpersistenz auszeichnen. Die Ursache dafür ist das phylogenetische Erreger-Wirt-Verhältnis, welches sich im Laufe der Evolution entwickelt hat, bedingt durch die Lebensweise der Feliden als Einzelgänger. Dies hat diagnostische und therapeutische Konsequenzen. Oftmals sind serologische, PCR-, hämatologische und klinisch-chemische Untersuchungen notwendig. Therapeutisch ist die alleinige Gabe von Augensalben oder Tropfen nicht immer ausreichend und es ist meist eine systemische Therapie erforderlich. Aufgrund der Erregerpersistenz kann es trotz längerer systemischer Therapie immer noch zu Rezidiven kommen. Eine Sanierung von Beständen ist bei der FHV-1-Infektion nicht möglich, bei den anderen Infektionen auch nur schwer.

### Feline Herpesviruskonjunktivitis und Keratitis

Ursache ist das feline Herpesvirus 1 (FHV 1). Es wird meist von der Mutter peri- oder neonatal übertragen und persistiert lebenslang. Auch spätere Infektionen sind häufig.

Die klinische Symptomatik ist altersabhängig. Bei jungen Katzenwelpen kommt es meist zur Ophthalmia neonatorum, welche von respiratorischen Symptomen begleitet wird. Infolge der kornealen und konjunktivalen Erosionen entwickelt sich ein Symblepharon und/oder Pseudopterygium. Bei Jungkatzen sieht man rezidivierende Konjunktivitiden mit Chemosis, oftmals einseitig beginnend. Es bilden sich Korneaerosionen aus. Auch ist oft noch eine Rhinitis vorhanden. Bei adulten Tieren findet man oft die klassischen pathognomonischen dendritischen Kornealäsionen und eine rezidivierende Konjunktivitis.

Die Diagnose wird klinisch gestellt. Die Läsionen sind mit Rose-Bengal und Fluorescein anfärbbar. Die Diagnosesicherung kann durch PCR und Konjunktivalzytologie/-histologie erfolgen.

Die Therapie ist eine kombinierte Lokal- und Systemtherapie. Lokal kommen zum Einsatz Triflumann AT (Trifluridin) oder Virgan Gel (Ganciclovir) 5- bis 6-mal tgl. systemisch, als Akuttherapie Famvir Tabletten (Famciclovir) 2mal tgl. 30–90 mg/kg je nach Gewicht bis zur 3–4 Wochen und als Langzeit- bis Dauertherapie Lysin tgl. 500 (Welpen) bis 1000 mg (Adult) pro Tier. Zusätzlich kann eine Immuntherapie mit Zylexis, Omega Interferon oder auch Feliserin erfolgen. Sekundärinfektionen müssen zusätzlich antibiotisch behandelt werden.

---

\* graenitz@rz.uni-leipzig.de

Die Haltungsbedingungen sollten stressfrei sein, bei Gruppenhaltung ist auf eine konstante Rangordnung zu achten, häufige Zu- und Abgänge aus dem Kollektiv führen zu sozialer Instabilität und damit zu Stress, die Folge sind Immunsuppressionen. FeLV- und FIV-positive Katzen sind deshalb auch anfälliger für FHV-1-Infektionen.

### **Chlamydienkonjunktivitis**

Der Erreger ist *Chlamydia felis*. Er lebt intrazellulär in den Schleimhäuten des Respirationstrakts.

Es tritt eine initial einseitige Konjunktivitis mit mittel- bis hochgradiger Chemosis auf. Später ist oft auch das andere Auge mit betroffen. Es kann zur Bildung von konjunktivalen Follikeln kommen. Es kommt nicht zur primären Keratitis, nur als Folge von Sekundärinfektionen tritt auch Keratitis auf. Die Diagnosesicherung erfolgt durch PCR und Konjunktivalzytologie/-histologie. Die Therapie sollte systemisch erfolgen mit Doxycyclin 2-mal tgl. 5–10 mg/kg über 3 (bis 4) Wochen oder alternativ Azithromycin über 5 Wochen (1-mal tgl. 7–10 mg/kg über 2 Wochen, dann 1-mal tgl. 5 mg/kg über 1 Woche, dann alle 2 Tage 5 mg/kg über weitere 2 Wochen). Zusätzlich kann eine immunmodulatorische Therapie wie bei der FHV-1-Infektion erfolgen.

### **Mykoplasmen-Konjunktivitis**

Die Mykoplasmen-Konjunktivitis kommt seltener vor, der Erreger ist *Mycoplasma felis*. Auch hier kommt es nicht zur Keratitis. Die Konjunktivitis ist auch initial oft nur einseitig und verläuft milder als bei der Chlamydieninfektion. Die Chemosis ist gering ausgeprägt. Es können pseudomembranöse Konjunktivalbeläge auftreten. Die Diagnoseabsicherung und die Therapie erfolgt analog zur Chlamydienkonjunktivitis.

### **Konjunktivitis infolge *Bartonella-henselae*-Infektion**

Die Bartonellen-Konjunktivitis kommt selten vor. Sie ähnelt der Chlamydienkonjunktivitis. Eine begleitende Blepharitis kann auftreten. *Bartonella henselae* ist auch der Erreger der Katzenkratzkrankheit des Menschen (Cat scratch disease). Die Behandlung erfolgt analog zur Chlamydieninfektion, alternativ können Gyrasehemmer und Erythromycin eingesetzt werden.

### **Bakterielle (purulente) Konjunktivitis (auch Keratitis)**

Ursächlich kommen meist Kampfverletzungen vor, seltener Fremdkörper. Aber auch bakterielle Sekundärinfektionen im Gefolge von FHV1 und Chlamydien, v.a. nach Anwendung von steroidhaltigen Augenpräparaten. Hauptsymptom ist eitriger Augenausfluss mit kräftiger Konjunktivitis, teils mit Chemosis und Blepharitis. Wenn die Kornea mitbetroffen ist, so kommt es zur ulzerativen bis hin zur einschmelzenden Keratitis.

Diagnostisch kommen v.a. Zytologie und BU mit Antibiotogramm zur Anwendung. Wichtig ist der gezielte Fremdkörperausschluss.

Therapeutisch wird initial mit Breitbandantibiotika lokal (Gentamicin AT, Gyrasehemmer AT) bis zu alle 2 Stunden bei Korneabeteiligung und systemisch (Amoxicillin/Clavulansäure oder Cefovecin (Convenia)) behandelt. Bei kornealen Ulzera können weiterhin chirurgische Maßnahmen notwendig werden, bei kornealen Einschmelzungen sollte zusätzlich systemisch Doxycyclin 2-mal tgl. 5 mg/kg v.a. zur Inhibition der Metalloproteinase gegeben werden und auf Gyrasehemmer verzichtet werden. Später wird gezielter nach Antibiotogramm behandelt.

## **Uveitis**

Die Uveitis kann als anteriore Form (Iritis/Zyklitis), als posteriore Form (Chorioretinitis/Chorioiditis/Hyalitis) oder als Panuveitis auftreten.

Ätiologisch unterscheidet man lokale Ursachen (Trauma, Tumoren, Linsenluxationen, linseneiweißinduzierte Uveitis) und systemische Ursachen (Systeminfektionen, immunvermittelte Uveitiden, Organkrankheiten, Tumormetastasen).

Am häufigsten treten Uveitiden infolge von Systeminfektionen auf. Diese Form soll hier näher besprochen werden. Folgende Erreger sind in Deutschland öfter anzutreffen: Toxoplasmose, FIP, FeLV, FIV, Bartonella henselae, FHV1, nur ausnahmsweise in Einzelfällen kommen Systemmykosen, Insektenlarven oder Nematoden vor.

Bei der Uveitis anterior sieht man folgende Symptome, einzeln oder im Zusammenhang: Korneaödem, Fibrinansammlung in der Vorderkammer mit oder ohne Blutaustritt, Tyndalleffekt (Flare), keratitische Präzipitate, Irisschwellung, Irisverfärbung, granulomatöse Irisnodula, fibrovaskuläre präiridale Membranen (Rubeosis), Miosis, Hypotonie, episklerale Gefäßinjektion und Synechien.

Die Uveitis posterior ist gekennzeichnet durch Entzündungen der Chorioidea und Retina mit subretinalen Exsudaten, Blutungen, Granulomen, Ablatio retinae, Hyalitis, Papillitis, später dann Bildung von chorioretinitischen Narben und schließlich als Spätfolge Fundusatrophie.

Die diagnostische Abklärung erfolgt mittels Hämatologie, klinisch-chemischem Organprofil, Serum-elektrophorese und Erregersuche (siehe o.g. Erreger) durch Serologie oder PCR.

Die Therapie sollte mit Ausnahme von initialen, geringgradigen anterioren Uveitiden immer eine kombinierte Lokal- und Systemtherapie sein. Idealerweise erfolgt die Blutprobenentnahme immer vor der systemischen Therapie mit Kortikoiden. Kortikoide sind fast immer notwendig bei der Behandlung der Uveitis, sie sind jedoch kontraindiziert in lokaler Form bei Kornealäsionen und als systemische Gabe bei den bei uns sehr, sehr seltenen Systemmykosen.

Bei der Uveitis anterior erfolgt immer eine Lokaltherapie und meist auch eine systemische Therapie mit Ausnahme initialer geringgradiger Uveitiden, bei denen kein ätiologisches Agens identifiziert werden konnte. Posteriore Uveitiden ohne anteriore Beteiligung erfordern keine Lokaltherapie, aber immer eine systemische Therapie.

Folgende Lokaltherapeutika kommen zum Einsatz: Als Mydriatika/Zykloplegika kommen bei ausgeprägter Miosis Atropin AT oder Scopolamin (Boro-Scopol N) AT 1- bis 3-mal tgl. zum Einsatz. Scopolamin hat keinen bitteren Geschmack, ist aber etwas schwächer in der Wirkung. Tropicamid AT (z.B. Mydrum) wird bei leichten Fällen 2- bis 3-mal tgl. eingesetzt. Synergistisch zu den genannten Parasympatikolytika wirken Sympatikomimetika, wie Phenylephrin (z.B. Neosynephrin AT 5 %), welche zusätzlich in schweren Fällen zum Einsatz kommen, z.B. wenn die Tendenz zur Bildung von Synechien besteht.

Steroidale Antiphlogistika: Nur Prednisolonacetat- und Dexamethasonalkoholveresterungen penetrieren die Kornea ausreichend, um wirksame Konzentrationen in der Vorderkammer zu erreichen (z.B. Isopto Max, Isopto Dex, Predni-Ophtal Gel, Ultracortenol, Predni-POS, Inflanefran). Sie werden anfangs 5- bis 8-mal tgl. je nach Schweregrad verabreicht. Sie sind **absolut kontraindiziert** bei kornealen Verletzungen, Ulzera und Erosionen.

Nichtsteroidale Antiphlogistika: Hier kommen Präparate mit den Wirkstoffen Diclofenac, Indomethacin, Ketorolac und Flurbiprofen zum Einsatz (z.B. Voltaren Ophta AT, Acular AT, Ocuflur

O.K. AT, Indomethacin AT). Sie werden 2- bis 4-mal tgl. verabreicht. Bei ausgeprägter Uveitis anterior kombiniert mit Steroiden. Sie sind nur **relativ kontraindiziert** bei Ulzera und Erosionen.

Gewebsplasminogenaktivator (tissue plasminogen activator TPA) wird intracameral (25 µg in 0,1 ml Ringerlaktat verdünnt) injiziert. Er löst Fibringerinnsel innerhalb kurzer Zeit auf, wodurch eine Synechieprophylaxe erzielt wird (Präparat Actilyse). Aufbewahrung der Portionen nach Verdünnung im Frostschrank.

Systemisch kommen folgende Wirkstoffe zur Anwendung: Steroidale Antiphlogistika: Bevorzugt Methylprednisolon initial 2 mg/kg, dann je nach Verlauf absteigend, bei Chronizität der Uveitis auch als Langzeitgabe in geringen Dosen. Alternativ ist Prednisolon oder Dexamethason auch möglich.

Nichtsteroidale Antiphlogistika kommen seltener zum Einsatz, nur bei Uveitis anterior. Nicht sinnvoll bei posteriorer Uveitis. Niemals mit systemischen Steroiden kombiniert anwenden (Magenulzera). Mögliche Wirkstoffe: Tolfenaminsäure, Carprofen oder Meloxicam. Dosierung laut Herstellerangaben. Sie sind kontraindiziert bei jeglichen Blutungen im oder am Auge.

Antibiotika: Bei Bartonella henselae ist das Mittel der Wahl Doxycyclin oder alternativ Azithromycin (Dosierung siehe Chlamydienkonjunktivitis). Bei Toxoplasmose wird in erster Linie Clindamycin 2-mal tgl. 12,5 mg/kg über 3–4 Wochen eingesetzt, alternativ auch Sulfonamid+Trimethoprim 12,5 +2,5 mg/kg 2-mal tgl. über 4 Wochen.

## Der graue Star beim Diabetiker – nicht nur Erblindungsursache, sondern gelegentlich auch Notfall

**Andrea Steinmetz\***

Klinik für Kleintiere, Universität Leipzig

### Bedeutung der Linse für den Sehvorgang

Die Gesamtbrechkraft des Hundeauges beträgt 79 Dioptrien (Coile & O'Keefe 1988). Davidson *et al.* (1998) erzielten mit Hilfe von Kunstlinsen der Stärke +41,53 D in aphaken Hundeaugen Emmetropie (= Normalsichtigkeit). Somit bildet die Linse ca. 50 % des gesamten dioptrischen Apparats im Hundeauge. Der dioptrische Apparat fokussiert das Licht auf die Netzhaut und produziert dort ein scharfes Bild. Außer der Linse gehören zu ihm noch die Kornea, das Kammerwasser der Vorderkammer, der Glaskörper und die Grenzflächen zwischen den genannten Strukturen. In der Netzhaut wird die Lichtenergie von den Photorezeptoren in elektrische Potentiale umgewandelt und in dieser Form via N. opticus ans Gehirn weitergeleitet.

### Anatomie und Physiologie der Linse

Die gesunde Linse ist kristallin, avaskulär, transparent und hochstrukturiert. Sie besteht aus einer umhüllenden Kapsel, dem vorderen Linsenepithel und dem zellulären Stroma, welches von Linsenfasern gebildet wird.

Die Verformbarkeit der Linsensubstanz und die Elastizität der Linsenkapsel bewirken zusammen mit der Ziliarmuskelbewegung die Nahsichteinstellung. Diese sogenannte Akkomodation wird allein durch die Linse erzielt. Katzen- und Hundelinsen besitzen eine deutlich geringere Elastizität als die menschliche Linse. Demzufolge liegt die Akkomodationsfähigkeit mit 1–3 Dioptrien für den Hund und 2–8 Dioptrien für die Katze deutlich unter der eines jungen Menschen.

Die Linse enthält  $\frac{1}{3}$  Proteine und  $\frac{2}{3}$  Wasser. Der Anteil löslicher Proteine ist entscheidend für die Transparenz der Linse. Seine Abnahme im Alter zugunsten unlöslicher Proteine bewirkt eine Verringerung der Transparenz (Nukleosklerose) und Reduzierung der Elastizität (Abfall der Akkomodationsfähigkeit) der Linse.

Die Ernährung der Linse erfolgt überwiegend über das Kammerwasser, zu einem geringen Prozentsatz auch über den Glaskörper. Glukose passiert aus dem Kammerwasser die Linsenkapsel und dient als Hauptenergielieferant. Der Abbau erfolgt zu einem hohen Prozentsatz über die anaerobe Glykolyse (Hexokinasezyklus).

### Kataraktentstehung beim Diabetiker

Bei einem Überangebot an Glukose kommt es zur Überlastung des Hexokinasezyklus und Glukose wird alternativ über den Aldosereduktase-Zyklus abgebaut. Das entstehende Sorbitol ist für die Linsenkapsel nicht permeabel und hochosmotisch. Der resultierende Wassereinstrom in die Linse führt zur Aufquellung der Linsenfasern und damit zur Kataraktentstehung.

---

\* steinmetz@kleintierklinik.uni-leipzig.de



**Diabetische Katarakt**

Der Hund besitzt eine Aldosereduktase-Aktivität von 0,39 nm/min/mg Linsenprotein. Bei der Katze beträgt dieser Wert  $< 0,001$  nm/min/mg Linsenprotein (Colitz 2009), weshalb Katzen selten eine diabetische Katarakt entwickeln. Hingegen neigen einige Nager sehr zu dieser Linsenveränderung. Von an Diabetes erkrankten Hunden entwickeln ca. 80 % innerhalb der ersten 16 Monate eine Katarakt.

Dies geschieht auch bei gut mit Insulin eingestellten Patienten. Erklärungen hierfür werden noch gesucht. Derzeit werden koinzidente Vorgänge mit anderen Kataraktursachen (z.B. oxidativer Stress) vermutet. Eine Spaltlampenuntersuchung der Linsen bei maximal weit gestellter Pupille ist deshalb bei jedem Diabetes-Patienten zu empfehlen.

**Diabetische Katarakt als Notfall**

Die durch Diabetes hervorgerufene Katarakt kann innerhalb kürzester Zeit (1–2 Tage) zur vollständigen Linsentrübung führen. Diese rasante Kataraktentwicklung führt auch zu einem Übertritt von Linseneiweiß in das Kammerwasser. Das bis dahin vom übrigen Körper abgeschirmte Eiweiß ruft eine ausgeprägte immunologische Reaktion, die Linseneiweiß-induzierte Uveitis (LIU), hervor. Folgen und Komplikationen können neben dem irreversiblen Verlust der Sehfähigkeit u.a. die Ausbildung eines Glaukoms oder einer Phthisis bulbi (Schrumpfauge) sein. Sehr rasch kommt es im Zuge o.g. Vorgänge auch zu einer Linsenkapselruptur, welche die nachfolgende Katarakt-OP kompliziert.

Wilkie (2009) beobachtet diese rasante Kataraktentwicklung v.a. bei Hunden, welche erst vor relativ kurzer Zeit (Wochen) mit einer raschen Diabetesentwicklung (u.U. mit Ketoazidose) auffielen. Die LIU kann hier phakoklastische Züge annehmen und ist mittels Kortikoiden, NSAID und Atropin nur graduell beeinflussbar. Aus diesem Grund sollte nach kurzer medikamenteller Uveitistherapie und sobald der Patient narkosefähig ist, die Phakoemulsifikation angestrebt werden.

Ein weiterer zu bedenkender Aspekt ist die Tatsache, dass die Tiere innerhalb kürzester Zeit erblinden, somit oft höchstgradig irritiert und damit schwierig im Umgang sind. Eine frühzeitige Katarakt-OP nimmt diesen Stress vom Tier und erleichtert somit auch die weitere Diabetes-Therapie.

**Vorgehen bei der Phakoemulsifikation**

Die Hunde bleiben morgens am OP-Tag nüchtern und erhalten die halbe Insulindosis. Während der Narkose wird der Glukosespiegel überwacht und für ausreichend Infusion gesorgt, da Diabetiker mehr als andere Hunde in der Narkose zu einer Hypotension neigen (Oliver 2009).

Die Operation beginnt mit dem Zugang in die Augenvorderkammer über einen kleinen Schnitt (Länge ca. 3–4 mm) am Kornea-Sklera-Übergang (Limbus). Hierbei entleert sich Kammerwasser. Nach Einbringen von Adrenalin zur Pupillenweitstellung und einer hochviskosen Flüssigkeit (z.B. Hyaluron-säure-haltiges Viskoelastikum) zur Aufstellung der Vorderkammer wird aus der vorderen Linsenkapsel zentral ein kreisförmiger Anteil von ca. 5–7 mm Durchmesser entfernt (= vordere Rhexis). Die nun über den Korneaschnitt eingeführte Ultraschallsonde bewirkt mit einer Stoßfrequenz von 40 kHz die Zerstörung der kataraktösen Linsenanteile innerhalb der Linsenkapsel. Das angekoppelte Spül-Saug-System besorgt den Abtransport des Materials aus dem Auge. Anschließend können Reste der Linsenkortex und Linsenepithelzellen mit dem sogenannten

Irrigations-Aspirations-Modus abgesaugt werden. Zurück bleibt lediglich die leere Linsenkapsel, welche mit Hilfe der Zonulafasern in ihrer Position fixiert ist. Zur Verhinderung von späteren Eintrübungen wird häufig auch eine hintere Rhexis durchgeführt. In den Kapselsack kann nun mittels Pinzette oder Injektor eine Kunstlinse aus Silikon oder Acrylat implantiert werden.

Die kommerziell für den Hund angefertigten Kunstlinsen bestehen aus einer Optik, welche eine Standarddioptrienzahl von +41 D (Katze +53,5 D) aufweist und einer Haptik, welche der Verankerung der Linse im Kapselsack dient. Die Kapselblätter legen sich in den Folgetagen komplett an die Kunstlinse an. Abschließend erfolgt der Verschluss der Kornea mit Nahtmaterial der Größe 8/0 bis 9/0. Von großer Bedeutung nach dieser Operation sind die Nachkontrollen, welche Spaltlampenuntersuchung, Funduskopie und Tonometrie einschließen. Wir kontrollieren die Augen postoperativ bis zu 7 Stunden permanent, 1 Tag, 5 Tage, 2 Wochen, 1 Monat, 2, 3, 6 und 12 Monate später nach. Anschließend erfolgen jährliche Kontrollen.

### Literatur

1. Coile DC, O'Keefe LP (1988): Schematic eyes for domestic animals. *Ophthalmic Physiol Opt* 8(2):215-220.
2. Davidson MG, Murphy CJ, Nasisse MP, Hellkamp AS, Olivero DK, Brinkmann MC, *et al.* (1993): Refractive state of aphakic and pseudophakic eyes of dogs. *Am J Vet Res* Jan; 54(1):174-7.
3. Colitz C (2009): Lens. ESVO/ECVO European Veterinary Ophthalmology Meeting, Kopenhagen 3rd – 7th June.
4. Wilkie D (2009): mündliche Mitteilung.
5. Oliver JAC (2009): Comparison of anaesthetic complications between diabetic and nondiabetic dogs undergoing phacoemulsification. ESVO/ECVO European Veterinary Ophthalmology Meeting, Kopenhagen 3rd – 7th June.

## Muss man hinnehmen, wenn alte Tiere blind werden? Wann ist eine Therapie möglich?

### Uwe Gränitz\*

Tierarztpraxis für Augenheilkunde, Chemnitz

#### Differenzialdiagnose der Medientrübungen als Blindheitsursache

- Adnexen
- Vorderkammer, Iris, Pupille
- Glaukom
- Linse
- Glaskörper

#### Differenzialdiagnose der neuronalen (funktionellen) Blindheitsursachen

- Retinaerkrankungen
- Sehnervenerkrankungen
- ZNS-Erkrankungen

#### Adnexale Blindheitsursachen im Alter

##### Entropium-Trichiasis-Komplex der Oberlider

Vorkommen: ältere Cocker Spaniel, Bluthunde, Chow Chow, Shar Pei, Molosser Rassen

Klinik: meist faltenreiche Kopfhaut, welche die Oberlider im Alter nach ventral schiebt, dadurch Einrollung der Lidränder und Irritation der Kornea und Abdeckung der Sehachse

Therapie: OP-Methode nach Stades, cave: Keratoconjunctivitis sicca kommt oft bei den genannten Rassen im Alter vor und verschlimmert die Symptomatik, d.h. diese muss erkannt werden und zuerst behandelt werden

#### Korneale Blindheitsursachen

##### Hornhautödeme

Klinik: diffus oder lokal, keine eigenständige Erkrankung, sondern stets Symptom einer Erkrankung, z.B. Uveitis oder Glaukom

Therapie: siehe Uveitis, Glaukom weitere

#### Ulzerative Hornhauterkrankungen (siehe Vortrag von Dr. A. Steinmetz)

##### Pannusbildung

Klinik: Neovaskularisation mit zelliger Infiltration, oft bei Immunopathien wie Keratitis Überreiter oder Dackelkeratitis

Therapie: immunsuppressive Therapie mit Kortikoid- und/oder Cyclosporin A AS

---

\* graenitz@rz.uni-leipzig.de

**Pigmentierung**

Klinik: braun-schwarzes Pigment, bei allen chronischen Prozessen, z.B. KCS, Expositionskeratitis, Immunopathien, weitere

Therapie: entsprechend der Grunderkrankung

**Blindheitsursachen im Bereich von Vorderkammer, Iris, Pupille****Iriszysten/Ziliarkörperzysten**

Ätiologie: nicht bekannt, v.a. bei Doggen, Golden Retriever

Klinik: dunkelbraune Iriszysten, teilweise frei in der Vorderkammer flotierend, nur wenig pigmentierte Ziliarkörperzysten, meist multipel zwischen Iris und Linse, teils adhärent zur Linsenvorderkapsel, bei multiplem Auftreten Glaukomgefahr

Therapie: bei 1–2 dunkelbraunen Iriszysten keine Therapie notwendig, nur wenn diese sich vergrößern oder multipel werden oder wenn eine Uveitis gleichzeitig auftritt, dann Uveitisbehandlung, bei multiplen hellen Ziliarkörperzysten chirurgische Therapie durch Absaugung mit Saug-/Spülgerät und längerfristige Uveitistherapie

**Uveitis (siehe auch Vortrag zur Katzenophthalmologie)**

Ätiologie: Trauma, Infektion, immunologisch, oft „ideopathisch“

Klinik: Konjunktivarötung, Photophobie, Hypotonie, Miosis, Iritis, Tyndall-Effekt, Fibrin, Korneaödem, keratitisches Präzipitate, Rubeosis, Hypopyon, Sehstörung

Therapie: sofort Atropin AT, Prednisolonazetat/Dexamethasonalkohol AT, NSA AT, dann AU + BB + Serologie + Organprofil, systemisch AB, Kortikoide, NSA; strenge Nachkontrolle, Funduskopie

**Hyphäma**

Ätiologie: wie Uveitis, Blutgerinnungsstörung, Leukose, Tumoren, systemische Hypertension

Klinik: Vorderkammer m.o.w. blutgefüllt

Therapie: Ursache abstellen, sonst wie Uveitis, selten Vorderkammerspülung

**Synechien**

Klinik: Verklebungen/Verwachsungen postuveitisch

Therapie: oft nicht möglich, frühzeitig Lösung möglich mit Atropin und Neosyneprine AT, später nur noch chirurgisch

**Glaukom als Blindheitsursache**

Glaukome sind therapierbar, aber nicht heilbar, frühzeitige Therapie ist entscheidend zur Verlängerung des Erhalts der Sehfähigkeit in der akuten Phase, später beim chronischen Glaukom ist die Schmerzfreiheit das Therapiekriterium

**Akutes Glaukom**

Ätiologie: primär durch Goniodysgenese oder sekundär, z.B. Luxatio lentis, postuveitisch

Klinik: Blepharospasmus, Rötung, Mydriasis, Epiphora, HH-Ödem, Hypertension, Papillenödem, Ursachen bei Sekundärglaukom

Therapie: bei IOP > 40mm Hg Mannitol-Infusion 2g/kg, gleichzeitig je 3-mal tgl. Azopt AT und Xalatan AT, (evtl. systemisch Azetazolamid), schnelle Überweisung zur Lasertherapie, wenn die Therapie nicht innerhalb von 6–12 Stunden anspricht

### **Chronisches Glaukom**

Klinik: irreversibel blind, m.o.w. Buphthalmus, Mydriasis, Haab-Linien, Luxatio lentis

Papillenexkavation, Retinadegeneration, chronischer Schmerz

Therapie: Zyklorkryotherapie nur bei ggr. Buphthalmus, bevorzugt intraokuläre Prothese, Enukleation (selten angewandt: intraokuläre Gentamicin-Injektion)

### **Katarakt als Blindheitsursache (siehe Vortrag von Dr. A. Steinmetz)**

Ätiologie: hereditär, Diabetes mellitus, Trauma, Erblindung ab maturem Stadium

Klinik: Linsentrübung in verschiedenen Stadien, oft Linseneiweiß-induzierte Uveitis

Therapie: chirurgisch am besten im frühen Stadium der Katarakt (Phakoemulsifikation+/- IOL)

### **Glaskörpererkrankungen als Blindheitsursache**

Ätiologie: Blutungen infolge Trauma, Gerinnungsstörung, Leukose, CEA, Tumoren, systemische Hypertension vor allem bei Katzen

Therapie: je nach Grunderkrankung

### **Netzhauterkrankungen als Blindheitsursache**

akute Blindheit: infolge großflächiger Ablatio retinae, Chorioretinitis, hypertensiver Retinopathie sowie SARD (sudden acquired retinal degeneration)

chronische Blindheit: PRA, progressive und rezidivierende Ablationen und Chorioretinitiden mit nachfolgender Degeneration

### **Sehnervenkrankungen als Blindheitsursache**

entzündlich: Papillitis, Neuritis n. optici retrobulbaris

nichtentzündlich: Optikushypoplasie und -atrophie, Papillenödem und Tumoren

### **Therapeutisches Vorgehen bei entzündlichen Erkrankungen von Retina und N. opticus**

Sofortige Therapie bei gleichzeitiger Diagnostik:

klinische Untersuchung, BB, Organprofil, Serologie, evtl. Para und Liquor

Therapie: 2 mg/kg Methylprednisolon langsam absteigend auf 0,5 mg/kg über 10 Tage, gleichzeitig Clindamycin oder Doxycyclin oral bis zur Spezifizierung der Ursache

## „Präanästhetische Untersuchung: Problem Niereninsuffizienz – so haben wir das aber noch nie gemacht!“

### Andreas Moritz\*

Klinikum Veterinärmedizin, Klinik für Kleintiere, Justus-Liebig-Universität Gießen

Ein älterer Hund kommt in die Sprechstunde. Der Besitzer stellt kleine Knötchen in der Haut fest und bei der klinischen Untersuchung findet man noch mittelgradigen Zahnstein.

Folgender Ablauf ist möglich: „Das können wir doch gleich zusammen beseitigen“. Geht's dem Hund ansonsten gut? Na, prima. Klinisch haben wir nichts besonderes gefunden, wir untersuchen sicherheitshalber noch das Blut. Toll, Harnstoff und Kreatinin sind im Referenzbereich, d.h. wir können starten.“ Es folgt der „Routineeingriff“. Nach etwa 1 Woche kommt das Tier zurück mit Inappetenz, Lethargie, Dehydratation und Erbrechen. Diagnose: Niereninsuffizienz.

Was ist falsch gelaufen?

Sind bei einem Hund die Blutplasmakonzentrationen von Harnstoff und Kreatinin erhöht, können wir festhalten, dass die Nierenfunktion (Exkretion) zu  $\frac{2}{3}$  ausgefallen ist. Das Ziel einer Narkosevoruntersuchung muss es u.a. sein, auch die Tiere mit kompensierter Niereninsuffizienz zu entdecken und eine Dekompensation möglichst zu vermeiden. Diesbezüglich wichtige diagnostische prä- und postanästhetische Überwachungsmaßnahmen sind:

- eine ausführlich Anamnese: auch Trends ernst nehmen, z.B.: „Der Hund trinkt vielleicht ein bisschen mehr als vorher, aber nicht viel.“
- die Harnuntersuchung mittels Teststreifen (besonders Protein- und Glukosurie) und Bestimmung des spezifischen Gewichts (ACHTUNG: spezifisches Gewicht geht nicht mit dem Teststreifen, Spindel- oder Refraktometer sind erforderlich)

Nach einer Narkose: Bestimmung der Harnmenge, Harn- und Blutkontrolluntersuchungen.

Die **Niereninsuffizienz** ist als häufige Erkrankung von Hund und Katze durch einen teilweisen oder vollständigen Ausfall einer, mehrerer oder aller Nierenfunktionen gekennzeichnet, wobei die **Exkretion** von harnpflichtigen Stoffwechselendprodukten, Wasser, Elektrolyten und körperfremden Stoffen, die **Regulation** des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts und die **Inkretion** von Renin, Erythropoetin sowie 1,25-Dihydrocholecalciferol betroffen sein können. Dabei sind akute und chronische Verlaufsformen zu unterscheiden.

Die **akute Niereninsuffizienz** (ANI) ist durch einen partiellen oder vollständigen Verlust der exkretorischen Nierenfunktion als Folge einer meist reversiblen Nierenschädigung mit Einschränkung der glomerulären Filtration (GFR = glomeruläre Filtrationsrate) gekennzeichnet. Ihre Ursachen können prärenal (Hypoperfusion durch Hypovolämie und Hypotonie), renal (infektiöse, entzündliche, ischämische, toxische Nephropathien) und postrenal (Urinabfluss-Störungen) bedingt sein.

---

\* Andreas.Moritz@vetmed.uni-giessen.de

Der **klinische Verlauf** wird in folgende 4 Stadien eingeteilt:

### 1. Stadium der Nierenschädigung

Die Symptome der Primärerkrankungen herrschen vor. Dadurch besteht die Gefahr des Übersehens der initialen Oligurie/Anurie.

Primäre Erkrankungen sind z.B.:

- Gastroenteritiden, Blutungen, Schock → Hypovolämie und Hypoperfusion
- Herzinsuffizienzen → Hypotonie und Hypoperfusion, wenn systolischer arterieller Blutdruck < 80 mm Hg (mittlerer Blutdruck < 60) fällt → zirkulatorisch-ischämische Schädigung
- Nephritiden, Vergiftungen, Glomerulo-, interstitielle/Pyelonephritis → Nierenparenchymschäden
- Urolithiasis (mit Ureteren-/Urethraobstruktion), Harnblasenparese, periurethrale Blutungen/Ödeme  
→ Urinabfluss-Störung mit Erhöhung des intrarenalen Druckes  
→ Drosselung der GFR

### 2. Stadium der Oligurie/Anurie (Gegenregulation)

Hypoperfusion, Nierenparenchymschäden oder intrarenale Druckerhöhung verursachen durch Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems eine reaktive Vasokonstriktion mit Reduzierung der glomerulären Filtration (GFR) und der tubulären Rückresorption/Sekretion (Konzentrierungsleistung) sowie **Azotämie** (Retention harnpflichtiger Substanzen im Blut ohne wesentliche klinische Symptome) bis hin zur **Urämie** (Ausfall aller Nierenfunktionen mit schwerer klinischer Symptomatik).

Bei einer nach der Narkose aufgetretenen Niereninsuffizienz ist nicht immer klar zu erkennen, ob es sich um eine ANI oder eine dekompensierte CNI handelt. Aber gerade ein Blutdruckanfall mit verminderter Nierenperfusion kann in der Narkose auftreten und die dann resultierende Oligurie wird leicht übersehen → daher nach der Narkose WICHTIG: Urinmengenkontrolle.

### 3. Stadium der kompensatorischen Polyurie

Wiedereinsetzen der Diurese bei gestörter tubulärer Konzentrierungsleistung mit starken Elektrolytverlusten und Azotämie.

### 4. Stadium der Rekonvaleszenz

Langsame Restitution der morphologischen und funktionellen Schäden mit abnehmender Azotämie und zunehmender Konzentrierungsleistung bei polyurischer Kompensation.

Bei einer **chronischen Niereninsuffizienz** (CNI) kommt es zur Reduzierung aller Nierenfunktionen, der Exkretion, der Rückresorption, der Regulation und der Inkretion. Es ist eine progredient und irreversibel verlaufende Nephropathie. Durch eine akute Niereninsuffizienz oder durch chronische Nierenerkrankungen induziert (renale Ursachen!), führt sie zum Untergang einzelner Nephrone mit Überlastung noch funktionstüchtiger Nephrone (Hyperfiltration). Dabei werden die nephrogenen Funktionsdefizite zunächst labordiagnostisch und wenn mehr als  $\frac{2}{3}$  der Nephrone ausgefallen sind, auch klinisch manifest.

Die eingeschränkten und qualitativ veränderten Nierenfunktionen bedingen durch Reduzierung der glomerulären Filtration (glomeruläre Filtrationsrate: GFR), eine Retention harnpflichtiger Stoffwechselendprodukte im Blutplasma (**Azotämie**) und durch Störungen der tubulären Elektrolytrückresorption (Natrium, Chlorid, Kalium) bzw. der Elektrolytausscheidung (Kalium, Phosphat) eine Hyponatriämie, Hypochlorämie und Hypokaliämie bzw. Hyperkaliämie und Hyperphosphatämie mit metabolischer Azidose. Darüber hinaus kann es zum renalen

Hyperparathyreoidismus (osteorenales Syndrom) und zur aregenerativen Anämie (Erythropoetinmangel) kommen.

Infolge der retentionsbedingten Intoxikation und der Störungen im Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt verursacht die CNI auch Funktionsstörungen zahlreicher weiterer Organe (Magen-Darm-Trakt, Herz- und Blutkreislauf, erythropoetisches System, Skelett, Leber, ZNS u.a.m.), was unter dem Begriff des **Urämiesyndroms** zusammengefasst wird.

Die CNI ist durch 4 Verlaufsstadien gekennzeichnet:

1. Stadium der vollen Kompensation (leichte Ausscheidungs- und Konzentrierungsinsuffizienz)
2. kompensierte Retention (mäßige Insuffizienz)
3. dekomensierte Retention (fortgeschrittene Insuffizienz)
4. Endstadium-Niere (end stage kidney, Nierenversagen, terminale Urämie)

Die **klinischen Symptome** der akuten (chronischen dekomensierten) Niereninsuffizienz sind Apathie, Inappetenz/Anorexie, Vomitus, Foetor ex ore, Schleimhautschäden, Oligo-/Anurie oder Polyurie, Exsikkose/Dehydratation und evtl. Nierenpalpationschmerz bis hin zu den Urämiesymptomen Vomitus/Diarrhö, Ödeme/Aszites sowie hämorrhagische Diathesen, Hämolyse und Anämie.

**Labordiagnostisch** sind Erhöhungen der Blutplasmakonzentrationen von Harnstoff und Kreatinin (Retentionsparameter), Verschiebungen der Elektrolytkonzentrationen im Blutplasma (z.B. Hyperkali- und -phosphatämie, Hyponatriämie) mit metabolischer Azidose und Veränderungen der Quotienten der Nierenfunktion nachzuweisen. Die Urinuntersuchung ergibt u.a. eine Iso-/Hypostenurie, Protein- und Glukosurie sowie Blut- und Nierenepithelzellen im Sediment.

Die **Therapie** muss neben der Beseitigung der Ursachen aus einer Flüssigkeitssubstitution bestehen (an die jeweilige Blutplasma-Elektrolytkonzentration und den Azidosegrad des Patienten angepasste Elektrolyt-, Bikarbonat- und evtl. 5 %ige Kohlenhydratinfusionen).

Die Rehydratation erfolgt über 4–6 Stunden. Die zu verabreichende Menge Flüssigkeit errechnet sich aus dem geschätzten Verlust (Dehydratationsgrad) + dem Erhaltungsbedarf + mögliche zusätzliche Verluste durch Erbrechen oder Durchfall. Für die Rehydratation werden isotonische, kristalloide Lösungen wie 0,9 %iges NaCl oder Ringer-Laktat verwendet. In der Erhaltungsphase werden Flüssigkeiten mit weniger Natrium eingesetzt (Bsp.: 0,45 % NaCl in 2,5 % Glukose), um eine Hypernatriämie zu vermeiden.

Die **Urinproduktion** unter Infusionstherapie sollte > 2–5 ml/kg/h betragen, unter Therapie wird eine Urinmenge unter 1 ml/kg/h als absolute Oligurie bezeichnet. Eine Oligurie oder Anurie muss durch Überwachung der Urinproduktion (Dauerkatheter mit geschlossenem Harnauffangsystem, regelmäßiges Katheterisieren, Gewichtskontrolle, Blasenpalpation) frühzeitig erkannt werden. Nach einer initialen Flüssigkeitstherapie können als Diuretika hypertone Glukose, Furosemid, Dopamin und Mannitol verwendet werden.

Je nach Symptomen des Patienten sind zur symptomatischen Therapie weitere Medikamente indiziert: bei urämischer Gastritis H<sub>2</sub>-Blocker (z.B. Ranitidin), bei Erbrechen Antiemetika (Bsp.: Metoclopramid) und bei gastrointestinalen Ulzera Sucralfat.

Die **Prognose** der akuten Niereninsuffizienz ist bei rechtzeitig einsetzender adäquater Therapie in Abhängigkeit vom Grad der Nierenschädigung noch als relativ günstig einzustufen, bestehende Oligurie/Anurie und Hyperkaliämie allerdings sind prognostisch ungünstiger.



## Xylazin – alt und bewährt oder gefährlich und verbannt?

**Michael Alef\*, Sven Otto**

Klinik für Kleintiere, Universität Leipzig

### Alt und bewährt!

Die Produktion von Rompun® HCl („Narkotikum für die Veterinärmedizin“), dem ersten Xylazin-Präparat, wird von der Bayer AG Wuppertal, als Meilenstein ihrer Geschichte für das Jahr 1968 bezeichnet. Chemisch und pharmakologisch ähnelt Xylazin dem Clonidin. Dieses wurde 1962 wegen seiner vasokonstriktischen, schleimhautabschwellenden Wirkung ursprünglich als Schnupfenmittel synthetisiert, im Rahmen seiner klinischen Prüfung zeigten sich jedoch Nebenwirkungen wie Senkung von Herzfrequenz und Blutdruck, Mundtrockenheit und Sedierung. Clonidin wurde daraufhin 1973 zur Behandlung der arteriellen Hypertonie zugelassen und wird in der Humananästhesie erst seit Mitte der 1980er Jahre zunehmend und nicht bestimmungsgemäß zur Supplementierung von Narkosen eingesetzt. Xylazin hingegen wurde schon 1969 als Sedativum für die Veterinärmedizin auf den Markt gebracht.

Lange Zeit war unklar, wie Xylazin seine sedative, analgetische und relaxierende Wirkung entfaltet, erst 1981 vermutete die Arbeitsgruppe von Hsu die Beteiligung von Alpha-Adrenozeptoren. Durch den Einsatz spezifischer Agonisten und Antagonisten gelang 1984 eine Differenzierung von Alpha<sub>1</sub>- und Alpha<sub>2</sub>-Adrenozeptoren durch Van Zwieten & Timmermans, Xylazin konnte den Alpha<sub>2</sub>-Adrenozeptoragonisten zugeordnet werden. Schwartz & Clark (1998) beschrieben verschiedene Subtypen von Alpha<sub>2</sub>-Adrenozeptoren (α<sub>2A</sub>, α<sub>2B</sub>, α<sub>2C</sub>, α<sub>2D</sub> (nur Wiedekäuer)), die jeweils unterschiedliche Wirkungen der Alpha<sub>2</sub>-Agonisten vermitteln.

Seiner Einschätzung als Meilenstein hat Xylazin durchaus Rechnung getragen, so enthalten bis heute eine Vielzahl von Protokollen zur Sedation und Narkose bei einer Vielzahl von Tierarten Xylazin (siehe z.B. ClinPharm). Erst 1992 wurde Medetomidin als weiterer Alpha<sub>2</sub>-Adrenozeptoragonist für Kleintiere in Deutschland zugelassen, 2002 erfolgte die europäische Zulassung für Dexmedetomidin.

In Zusammenhang mit der Markteinführung von Medetomidin ergab sich ein weiterer Meilenstein, so wurde mit dem Atipamezol erstmals ein spezifischer Alpha<sub>2</sub>-Antagonist in den Verkehr gebracht.

### Gefährlich? Den anderen unterlegen?

Unterstellt man der Arzneimittelindustrie innovatives Handeln, so besteht bei einem solch alten Wirkstoff wie dem Xylazin immer der Verdacht, dass neuere Produkte einen Vorteil bieten. Dies kann eine bessere Wirkung und/oder eine geringere Nebenwirkungspotenz und/oder andere Eigenschaften (z.B. bessere Compliance, bessere Applikationsformen, längere Haltbarkeit) betreffen. Die Innovation kann soweit gehen, dass das alte Produkt obsolet wird, aber sie kann auch eher gering sein, sodass für eine Umstellung durchaus eine kritische Nutzen-Analyse erlaubt ist. Im Folgenden sollen einige Aspekte dazu beleuchtet werden, ob Xylazin heute obsolet ist, ob man es noch benutzen „darf“ oder ob man auf einen anderen Alpha<sub>2</sub>-Agonisten umstellen sollte.

---

\* alef@kleintierklinik.uni-leipzig.de

Xylazin gehört chemisch zu den Thiazinderivaten, während Clonidin, Romifidin, Detomidin, Medetomidin und Dexmedetomidin sowie Atipamezol Imidazol-(in-)derivate sind. Möglicherweise könnten die unterschiedlichen chemischen Strukturen eine unterschiedliche Ausprägung der Kreislaufnebenwirkungen bedingen. Tierexperimentellen Untersuchungen lassen vermuten, dass Imidazolin-Rezeptoren und nicht die zentralen Alpha<sub>2</sub>-Rezeptoren möglicherweise die sympathikotonus-vermindernden, blutdruck- und herzfrequenzsenkenden Effekte vermitteln (Hamilton 1992; Khan *et al.* 1999). Xylazin bindet nicht an Imidazolin-Rezeptoren (Hikasa *et al.* 1992), bei den anderen Alpha<sub>2</sub>-Agonisten bestehen durchaus Unterschiede in der Alpha<sub>2</sub>-zu-Imidazolin-Spezifität (Clonidin 16, Dexmedetomidin 32, Mivazerol 215) (Khan *et al.* 1999). Dieser Aspekt scheint wichtig im Hinblick auf die Entwicklung neuer Medikamente (Blutdruckregulation ohne sedative Effekte), bei der klinischen Anwendung der Alpha<sub>2</sub>-Agonisten als Sedativum oder im Rahmen einer Kombinationsnarkose scheint er bisher von untergeordneter Bedeutung.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen ist eine Bindung an die peripheren Alpha<sub>1</sub>-Rezeptoren (Vasokonstriktion, positive inotrope Wirkung ...) ungewollt. Aus diesem Grund bevorzugt man Alpha<sub>2</sub>-Agonisten mit einer höheren Selektivität für Alpha<sub>2</sub>-Rezeptoren. Hier zeigt Xylazin durchaus „Schwächen“, denn alle anderen Medikamente haben eine höhere Selektivität, Medetomidin sogar eine 10-fach bessere (Tabelle 1). Allerdings ist auch die Selektivität von Xylazin so hoch, dass die Alpha<sub>1</sub>-Wirkung klinisch (außer in sehr hohen Dosierungen) unbedeutend ist. Der unübersehbare Vorteil der neueren Alpha<sub>2</sub>-Agonisten ist somit eher von akademischem Interesse (Löscher 2006).

**Tabelle 1:** Alpha<sub>2</sub>-Selektivität der Alpha<sub>2</sub>-Adrenozeptoragonisten und -antagonisten

Adrenozeptoragonist	Alpha <sub>2</sub> -Selektivität
Xylazin	160
Clonidin	220
Detomidin	260
Romifidin	340
Medetomidin	1620
Dexmedetomidin	(?) 1620
Adrenozeptorantagonist	Alpha <sub>2</sub> -Selektivität
Atipamezol	8526
Yohimbin	40

Die Subtypen von Alpha<sub>2</sub>-Rezeptoren sind eine mögliche Basis für die Entwicklung nebenwirkungs-ärmer Sedativa, so werden Sedation und Analgesie vor allem über den Alpha<sub>2A</sub>-Rezeptor vermittelt, während die Alpha<sub>2B</sub>-Rezeptoren die initiale Vasokonstriktion verursachen. Keines der genannten Medikamente weist jedoch eine Spezifität für einen bestimmten Alpha<sub>2</sub>-Rezeptor-Subtypus auf (Schwartz & Clark 1998) und zeigt damit dem Xylazin gegenüber einen Vorteil.

Die neueren Alpha<sub>2</sub>-Agonisten sind deutlich potenter als Xylazin. Diese Potenz drückt sich jedoch in einer niedrigeren Dosierung aus, nicht in einer stärkeren Wirkung. Dies ist darin begründet, dass die Wirkung rezeptorvermittelt ist. Sind alle Rezeptoren besetzt, so kann auch mit einer höheren Dosis keine stärkere Wirkung erreicht werden. Beschrieben wird, dass es bei hohen Medetomidin-

Dosierungen durch eine Aktivierung der Alpha<sub>1</sub>-Rezeptoren sogar zu einer Aufhebung der sedativen Wirkungen kommen kann (Ansah *et al.* 2000).

Medetomidin ist ein Razemat aus den beiden Isomeren Dex- und Levomedetomidin. Letzteres ist pharmakologisch im Wesentlichen inaktiv (Vickery *et al.* 1988), so dass eine ausschließlich Dexmedetomidin enthaltende Präparation doppelt so potent ist wie Medetomidin, was sich in einer Halbierung der notwendigen Dosis widerspiegelt. Dexmedetomidin zeigt eine etwas längere Wirkung als Medetomidin, die durch eine mögliche Interaktion des I-Isomers erklärt wird (Kuusela *et al.* 2000). Ob die Anwesenheit des Levomedetomidins Auswirkungen auf die Kreislauffeffekte des Medetomidin-Razemats hat, ist noch nicht vollständig geklärt.

Die höhere Potenz der neueren Alpha<sub>2</sub>-Agonisten in Zusammenhang mit den verfügbaren Formulierungen hat bei der klinischen Anwendung den Vorteil, dass ein geringeres Injektionsvolumen benötigt wird. Dies ist immer dann von Bedeutung, wenn eine intramuskuläre Injektion geplant ist. So ist es sicher für Patient und Tierarzt angenehmer, 0,2 ml Medetomidin (10 µg/kg KM bei einem 20 kg schweren Hund) intramuskulär zu platzieren als 1 ml Xylazin der herkömmlichen 2 %igen Lösung (etwa äquipotente Dosierung von 1 mg/kg KM).

Aufgrund der weiten Verbreitung der zentral und peripher, prä- und postsynaptisch lokalisierten Alpha<sub>2</sub>-Rezeptoren sind die Wirkungen der Alpha<sub>2</sub>-Rezeptoragonisten recht zahlreich: Sedation, Analgesie, Anxiolyse, Muskelrelaxation, Beeinträchtigung der Thermoregulation, Vomitus, initialer Blutdruckanstieg, Blutdruckabfall, Bradykardie, Abfall des Herzschlagvolumens, respiratorische Depression (v.a. in hohen Dosen und in Kombination), Relaxation der oberen Atemwege, Unterdrückung des Hustenreflexes, Darmlähmung, Hemmung der Sekretion (außer Wiederkäuer), Abnahme der Insulinsekretion mit Hyperglykämie, Verstärkung der Diurese, Hemmung der Thrombozytenaggregation, Mydriasis, Beeinflussung der Uterusmotilität ...

Wie schon die obigen Ausführungen hinsichtlich der rezeptorvermittelten Wirkung vermuten lassen, bestehen in äquipotenten Dosen kaum Unterschiede hinsichtlich Wirkungen und Nebenwirkung der Alpha<sub>2</sub>-Agonisten, möglicherweise differiert die Wirkdauer. Zahlreiche Untersuchungen zeigen dies (Clarke & England 1989; Belda *et al.* 2008). Auch die der Zulassung zugrunde liegenden Daten für das Dexmedetomidin weisen Äquivalenz zum Medetomidin nach, keine Überlegenheit (European Medicines Agency).

Zwar wurde Atipamezol zur Antagonisierung der Medetomidin-Wirkung auf den Markt gebracht, prinzipiell können mit dem spezifischen Alpha<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten jedoch alle bisher zur Verfügung stehenden Alpha<sub>2</sub>-Agonisten und damit auch Xylazin antagonisiert werden (Jarvis & England 1991; Nguyen *et al.* 1992; Becker 1995; Kramer *et al.* 1995; Rector *et al.* 1998).

### **Verbannt?**

Xylazin ist alt und bewährt. Nach Datenlage scheint Xylazin nicht „gefährlicher“ zu sein als die moderneren Alpha<sub>2</sub>-Agonisten oder andere größere Nachteile aufzuweisen, sodass es keinen Grund für eine Verbannung gibt. Seiner Verwendung bei Hund und Katze steht, ebenso wie der Verwendung neuerer Medikamente, nichts entgegen. Vielmehr steht jedem Tierarzt frei, nach einer individuellen Nutzen-Analyse den ihm vorteilhaft erscheinenden Wirkstoff einzusetzen. Bei allen Alpha<sub>2</sub>-Agonisten müssen die möglichen Nebenwirkungen und Kontraindikationen sowie die starke Potenzierung anderer Substanzen unbedingt bedacht werden.

**Literatur**

1. Ansah OB, Raekallio M, Vainio O (2000): Correlation between serum concentrations following continuous intravenous infusion of dexmedetomidine or medetomidine in cats and their sedative and analgesic effects. *J Vet Pharmacol Ther* 23, 1-8.
2. Bayer AG: [http://www.pharma-und-chemiepark.de/downloads/pdf\\_meilensteine.pdf](http://www.pharma-und-chemiepark.de/downloads/pdf_meilensteine.pdf) (letzter Zugriff 18.08.2009).
3. Becker K (1995): Eine antagonisierbare Sedation mit Medetomidin, l-Methadon und Diazepam vor der Epiduralanästhesie beim Hund. Diss. med. vet., Justus-Liebig-Universität Gießen.
4. Belda E, Laredo FG, Escobar M, Soler M, Lucas X, Agut A (2008): Sedative and cardiorespiratory effects of three doses of romifidine in comparison with medetomidine in five cats. *Vet. Rec.* 162(3), 82-87.
5. Clarke KW, England GCW (1989): Medetomidine, a new sedative-analgesic for use in the dog and its reversal with atipamezole. *J. Small. Anim. Pract.* 30, 343-348.
6. ClinPharm: [http://www.vetpharm.uzh.ch/wir/00000736/1617\\_\\_F.htm](http://www.vetpharm.uzh.ch/wir/00000736/1617__F.htm) (letzter Zugriff 19.08.2009).
7. European Medicines Agency (EMA):  
<http://www.emea.europa.eu/vetdocs/PDFs/EPAR/dexdomitor/077202de1.pdf> und  
<http://www.emea.europa.eu/vetdocs/PDFs/EPAR/dexdomitor/077202en6.pdf> (letzter Zugriff 19.08.2009).
8. Hall LW, Clarke KW, Trim CM (2001): Principles of sedation, analgesia and premedication. In: Hall LW, Clarke KW, Trim CM (Hrsg.): *Veterinary Anaesthesia*, Saunders, London (UK), 75-112.
9. Hamilton CA (1992): The role of imidazoline receptors in blood pressure regulation. *Pharmacol. Ther.* 54, 231-48.
10. Hikasa Y, Ogasawara S, Takase K (1992): Alpha adrenoceptor subtypes involved in the emetic action in dogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 261, 746-754.
11. Hsu WH (1981): Xylazine-induced depression and its antagonism by alpha-adrenergic blocking agents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 218, 188-192.
12. Jarvis N, England GCW (1991): Reversal of xylazine sedation in dogs. *Vet. Rec.* 128 (14), 323-325
13. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM (1999): Alpha-2 and imidazoline receptor agonists: Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia* 54, 146-165.
14. Kramer S, Schanen H, Hart S, Nolte I (1995): Zur Antagonisierung von Xylazin/l-Methadon und Medetomidin/l-Methadon durch Atipamezol und Naloxon beim Hund. *Kleintierprax.* 40, 181-192.
15. Kuusela E, Raekallio M, Anttila M, Falck I, Molsa S, Vainio O (2000): Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 23, 15-20.
16. Löscher W (2006): Pharmaka mit Wirkung auf das Zentralnervensystem. In: Löscher W, Ungemach FR & Kroger R (Hrsg.): *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*. Parey, Stuttgart, 63-124.
17. Nguyen D, Abdul-Rassol I, Ward D, Hsieh J, Kobayashi D, Hadlock S, Singer F, Bloor B (1992): Ventilatory effects of dexmedetomidine, atipamezole, and isoflurane in dogs. *Anesthesiology* 76, 573-579.
18. Rector E, Kramer S, Kietzmann M, Hart S, Nolte I (1998): Beurteilung der antinozeptiven Wirkung von systemisch und epidural appliziertem Xylazin in Allgemeinanästhesie mit Isofluran bei Hunden sowie die Auswirkungen der Atipamezolgabe auf die postoperative Analgesie. *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.* 111, 438-451.
19. Schwartz DD, Clark TP (1998): Selectivity of atipamezole, yohimbine and tolazoline for alpha-2 adrenergic receptor subtypes: implications for clinical reversal of alpha-2 adrenergic receptor mediated sedation in sheep. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 21, 342-347.
20. Van Zwielen PA, Timmermans PB (1984): Central and peripheral  $\alpha$ -adrenoceptors. Pharmacological aspects and clinical potentials. *Adv. Drug. Res.* 13, 209-254.
21. Vickery RG, Sheridan BC, Segal IS, Maze M (1988): Anesthetic and hemodynamic effects of the stereoisomers of medetomidine, an alpha 2-adrenergic agonist, in halothane-anesthetized dogs. *Anesth. Analg.* 67, 611-615.

## Metamizol: Alt bekannt, aber immer noch aktuell. Welche neuen und altbekannten Indikationen zum Einsatz gibt es?

### Sabine Tacke\*

Klinikum Veterinärmedizin, Klinik für Kleintiere, Chirurgie (Prof. Dr. M. Kramer), Justus-Liebig-Universität Gießen

### Einleitung

Das Analgetikum Metamizol wird schon über 100 Jahre in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt. In den letzten Jahren allerdings erlebt Metamizol, auch als Dipyrone bekannt, eine Renaissance in der humanmedizinischen Schmerztherapie (Jage 1997; Waldvogel 2001; Wulf 2002). Früher wurde Metamizol als schwaches Analgetikum bezeichnet, heute dagegen wird seine analgetische Wirkung mit der von Opioiden verglichen (Aguirre-Banuelos & Granados-Soto 1999; Hernandez & Vanegas 2001; Richter 2007). Untersuchungen konnten immer wieder zeigen, wie effektiv die analgetische Wirkung ist und wie selten es zu klinisch relevanten Nebenwirkungen kommt (Brune 1986). Gute analgetische Potenz, fehlende Toxizität bei Überdosierung, gute spasmolytische Wirkung, vor allem im Magen-Darm-Trakt, ohne gleichzeitige Lähmung der Peristaltik und fehlende sedative Effekte machen Metamizol zu einem sehr wertvollem Medikament in der Schmerztherapie (Wulf 2002; Reinhold 2004).

### Pharmakokinetik und -dynamik

Metamizol ist der Hauptvertreter der heute verwendeten Pyrazolon-Derivate und gehört zur Gruppe der nicht sauren antipyretischen Nicht-Opioid-Analgetika. Metamizol ist daher kein klassisches nichtsteroidales Antiphlogistikum (NSAID) (Waldvogel 2001; Tacke 2003; Thiel & Roewer 2005). Metamizol ist ein antipyretisches Analgetikum (Tabelle 1) mit schwachen antiphlogistischen Eigenschaften (Chieri 1976; Adams, Lamar *et al.* 1984; Roelvink *et al.* 1991; Laird *et al.* 1998).

Nach peroraler Gabe beträgt die Bioverfügbarkeit 85 %, nach intramuskulärer Injektion 87 %, nach rektaler Applikation aber nur 54 % (Levy *et al.* 1995; Waldvogel 2001). Die analgetische Wirkung tritt 10–15 Minuten nach intravenöser Applikation und 20–30 Minuten nach oraler Aufnahme ein. Die Wirkdauer beträgt 3–8 Stunden (Christ *et al.* 1973; Becker 1985; Roth 1986; Löscher *et al.* 1994; Levy *et al.* 1995; Klaus *et al.* 1997).

**Tabelle 1:** Wirkqualität von NSAID und Metamizol (Thiel & Roewer 2005)

	analgetisch	antipyretisch	antiphlogistisch	spasmolytisch
NSAID	+++	++	+++	Ø
Metamizol	++++ (vergleichbar mit Opioiden)	+++	(+)	+++

\* Sabine.P.Tacke@vetmed.uni-giessen.de

Die Mechanismen, die bei den Pyrazolderivaten zur Analgesie führen, sind bis heute noch nicht vollständig bekannt. Es werden zentrale und periphere Wirkmechanismen beschrieben (1, 18, 20, 24, 25, 30, 33, 34, 41, 50, 55, 62, 82). Ob Metamizol die Prostaglandinsynthese durch Hemmung der Zykllooxygenase (COX-1, COX-2, COX-3) hemmt, wird unterschiedlich diskutiert. Einige Autoren belegen die zentrale und/oder periphere Hemmung (Weithmann & Alpermann 1985; Shimada *et al.* 1994; Chambers *et al.* 1995; Laird *et al.* 1998; Zwergel *et al.* 1998; Aguirre-Banuelos & Granados-Soto 1999; Campos *et al.* 1999) und andere konnten sie nicht nachweisen (Lorenzetti & Ferreira 1996). Auch eine Wirkung über das endogene Opioid-System ist nachgewiesen, die antinozeptive Wirkung von Metamizol wird in Studien teilweise durch Naloxon aufgehoben (Akman *et al.* 1996; Jones 1996; Tortorici *et al.* 1996; Laird *et al.* 1998; Aguirre-Banuelos & Granados-Soto 1999; Mazario & Herrero 1999; Vasquez & Vanegas 2000; Hernandez & Vanegas 2001).

### **Sicherheit und Nebenwirkungen**

Durch Metamizol hervorgerufene Nebenwirkungen werden in der Veterinärmedizin so gut wie nicht beschrieben (Löscher *et al.* 1994; Weckfort & Sayar 1998; Henke & Erhardt 2001). Schnelle intravenöse Applikation kann allerdings durch Spasmolyse zur ausgeprägten Vasodilatation mit Hypotension führen (Rohner & Demuth 1994; Waldvogel 2001; Thiel & Roewer 2005). Eine langsame intravenöse Injektion senkt die Inzidenz zur Hypotension aber auf unter 1 % (Hoigne *et al.* 1986). Gastrointestinale Nebenwirkungen werden unter Metamizol-Therapie nicht beobachtet und die Heilung von experimentell induzierten Magenulzera wird nicht beeinflusst (Berenguer *et al.* 2002; Sánchez *et al.* 2002; Berenguer de la Lastra *et al.* 2004). Leber- und Nierenfunktionsstörungen treten nicht auf (Levy *et al.* 1995). Metamizol, intravenös verabreicht, reduziert beim Hund den Druck im Nierenbecken bei akutem Harnstau (Zwergel *et al.* 1991; Zwergel *et al.* 1998), während Butylscopolamin diese Wirkung nicht hat und sich dadurch auch nicht allein zur Therapie der Schmerzen bei Nierenkoliken eignet (Zwergel *et al.* 1998). In der Humanmedizin kommt es vereinzelt zur Agranulozytose, die bisher in der Veterinärmedizin nicht beobachtet wurden (Hoerder *et al.* 1982; Heit 1986; Levy 1986; Waldvogel 2001; Wulf 2002; Thiel & Roewer 2005).

### **Kontraindikationen**

Kontraindikationen für den Einsatz von Metamizol in der Humanmedizin sind Blutbildungsstörungen, Glucose-6-phosphat-dehydrogenase-Mangel, hepatische Porphyrie, Langzeitanwendung, Pyrazolon-Allergie und Schock mit ausgeprägter Hypotonie. Da die Agranulozytose nicht durch eine Knochenmarksdepression bedingt ist, ist die Leukozytopenie keine Kontraindikation für den Gebrauch von Metamizol (Waldvogel 2001; Thiel & Roewer 2005). Metamizol darf nicht in Kombination mit Barbituraten oder Phenylbutazon angewendet werden, da es zu Medikamenteninteraktionen kommt, die das mikrosomale Enzymsystem betreffen. Die Kombination mit Phenothiazinen kann zu schwerer Hypothermie führen (Becker 1985). Kontraindikation zum Einsatz von Metamizol sind Abflussbehinderungen am extrahepatischen Gallengangssystem, denn Metamizol steigert die Magen- und Pankreassekretion (Daniel & Unger 1975).

### **Indikation**

Metamizol ist das Analgetikum der Wahl bei Kontraindikationen für NSAID. Aufgrund der sehr potenten analgetischen Wirkung, die der von Opioiden vergleichbar ist, kann es auch intra- und

postoperativ zur Schmerztherapie eingesetzt werden. Richter (2007) konnte in ihrer Arbeit zeigen, dass sich mit Metamizol durchaus ein intraoperativer Fentanyl einsparender oder gar ersetzender Effekt erreichen lässt. Auch eine postoperative Dauertropfinfusion (10 mg/kg KM/h) führt beim Hund zu einer sehr potenten Analgesie (Tacke 2003; Tacke 2004). Wichtig ist, dass die relativ kurze Wirkdauer von Metamizol bei der Anwendung berücksichtigt wird und die Applikation bei Bolusgabe alle 6–8 Stunden erfolgen sollte. Der Einsatz von Suppositorien kann aufgrund der schlechten Bioverfügbarkeit nicht empfohlen werden. Die sehr gute Verträglichkeit mit anderen Medikamenten erlaubt bei unzureichender analgetischer Wirkung die Kombination mit Opioiden und/oder NSAID.

Metamizol kann auch bei der Katze eingesetzt werden und in der Schweiz sind die Präparate Minalgin und Dolazon auch zur Anwendung bei der Katze zugelassen. Becker (1985) empfiehlt Metamizol bei der Katze in einer Dosis von 30 mg/kg KM körperwarm, langsam intravenös zu verabreichen. Die Wirkdauer soll ca. 2 Stunden betragen. Es kann anschließend mit 20 mg/kg KM alle 2 Stunden nachdosiert werden. Bei Überempfindlichkeit der Tiere kann es zu Speicheln oder Erbrechen kommen. Das Speicheln erfordert keine Therapie und hört nach wenigen Minuten auf. Allgemein wird für die Applikation des Wirkstoffs an Katzen empfohlen, das Medikament nur separat zu verabreichen, da eine Unverträglichkeit mit einer Vielzahl anderer Präparate besteht (Becker 1985; Booth & McDonald 1988). Metamizol (30 mg/kg KM, 3-mal tgl.), über 1–3 Tage subkutan verabreicht, bewirkte eine ausreichende postoperative Analgesie nach operativen Eingriffen (Börcsök & Tacke 2004).

## Dosierung

**Tabelle 2:** Dosierungsempfehlungen von Metamizol

	Dosis (mg/kg)	Applikationsintervall (h)	Applikationsart	Bemerkung
Hund	50	6–8	per os, i.v. (langsam)	Schmerztherapie auch als Dauergabe
	10/h	Dauertropfinfusion	i.v.	perioperative Schmerztherapie oder akuter Schmerzschub
	25		i.v.	präemptiv
	50		i.v.	intraoperativ
Katze	30	8	i.v. (langsam), s.c.	
	30	1. Gabe	i.v. (langsam)	
	20	2. Gabe und weitere dann alle 2 Stunden	i.v. (langsam)	

## Literatur

1. Adams SB, Lamar CH, *et al.* (1984): Motility of the distal portion of the jejunum & pelvic flexure in ponies: effects of six drugs. *Am J Vet Res* 45(4): 795-9.
2. Aguirre-Banuelos P, Granados-Soto V (1999): Evidence for a peripheral mechanism of action for the potentiation of the antinociceptive effect of morphine by dipyrrone. *J Pharmacol Toxicol Methods* 42(2): 79-85.
3. Akman H, Aksu F, *et al.* (1996): A possible central antinociceptive effect of dipyrrone in mice. *Pharmacology* 53(2): 71-8.

4. Becker M (1985): Möglichkeiten der Schmerzbehandlung bei der traumatisierten Katze. Kleintierpraxis 31(2): 67-70.
5. Berenguer B, Alarcon de la Lastra C, *et al.* (2002): Chronic gastric ulcer healing in rats subjected to selective & non-selective cyclooxygenase-2 inhibitors. Eur J Pharmacol 442(1-2): 125-35.
6. Berenguer B, Alarcon de la Lastra C, *et al.* (2004): Effects of celecoxib on acid-challenged gastric mucosa of rats: comparison with metamizol & piroxicam. Dig Dis Sci 49(6): 937-47.
7. Booth NH, McDonald LE (1988): Veterinary pharmacology & therapeutics. Iowa, Iowa State Press A Blackwell Publishing Co.
8. Börcsök K, Tacke S (2004): Metamizol zur Schmerztherapie bei der Katze. Erste Ergebnisse. Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft. 50. Jahrestagung der Fachgruppe Kleintierkrankheiten. Hamburg.
9. Brune K (1986): Preface & introduction speech. Agents Actions Suppl 19: 15-29.
10. Campos C, de Gregorio R, *et al.* (1999): Regulation of cyclooxygenase activity by metamizol. Eur J Pharmacol 378(3): 339-47.
11. Chambers JP, Waterman AE, *et al.* (1995): The effects of opioid & alpha 2 adrenergic blockade on non-steroidal anti-inflammatory drug analgesia in sheep. J Vet Pharmacol Ther 18(3): 161-6.
12. Chieri RA (1976): Tierexperimentelle Untersuchungen auf spasmolytische und analgetische Wirkungen von Pramiverin, Metamizol sowie einer Kombination beider Substanzen. Arzneimittelforschung 26(4b): 696-8.
13. Christ O, Kellner HM, *et al.* (1973): Biopharmazeutische und pharmakokinetische Untersuchungen nach Gabe von Metamizol-<sup>14</sup>C (Novalgin<sup>14</sup>C) an Ratte, Hund und Mensch. Arzneimittelforschung 23(12): 1760-7.
14. Daniel P, Unger K (1975): Veränderung der exkretorischen Pankreassekretion unter Einwirkung verschiedener Pharmaka. Eine tierexperimentelle Studie. Zentralbl Chir 100(9): 554-9.
15. Heit W (1986): Pyrazolone drugs & agranulocytosis. Agents Actions Suppl 19: 283-289.
16. Henke J, Erhardt W (2001). Schmerzmanagement bei Klein- und Heimtieren. Stuttgart, Enke.
17. Hernandez N, Vanegas H (2001): Antinociception induced by PAG-microinjected dipyrone (metamizol) in rats: involvement of spinal endogenous opioids. Brain Res 896(1-2): 175-8.
18. Hoerder U, König HJ, *et al.* (1982): Agranulozytose und Metamizol. Dtsch Med Wochenschr 107(50): 1923-6.
19. Hoigne R, Zoppi M, *et al.* (1986): Fall in systolic blood pressure due to metamizol (dipyrone, noramidopyrine, novaminsulfone). Results from the Comprehensive Hospital Drug Monitoring Berne (CHDMB). Agents Actions Suppl 19: 189-95.
20. Jage J (1997): Schmerz nach Operationen. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
21. Jones SL (1996): Dipyrone into the nucleus raphe magnus inhibits the rat nociceptive tail-flick reflex. Eur J Pharmacol 318(1): 37-40.
22. Klaus AM, Schlingloff Y, *et al.* (1997): Pharmacokinetic study of dipyrone metabolite 4-MAA in the horse & possible implications for doping control. J Vet Pharmacol Ther 20(3): 204-8.
23. Laird JM, Roza C, *et al.* (1998): Antinociceptive activity of metamizol in rats with experimental ureteric calculosis: central & peripheral components. Inflamm Res 47(10): 389-95.
24. Levy M (1986): The epidemiology of metamizol-induced adverse reactions. Agents Actions Suppl 19: 237-45.
25. Levy M, Zylber-Katz E, *et al.* (1995): Clinical pharmacokinetics of dipyrone & its metabolites. Clin Pharmacokinet 28(3): 216-34.
26. Lorenzetti BB, Ferreira SH (1996): Activation of the arginine-nitric oxide pathway in primary sensory neurons contributes to dipyrone-induced spinal & peripheral analgesia. Inflamm Res 45(6): 308-11.
27. Löscher W, Ungemach FR, *et al.* (1994): Grundlagen der Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. Berlin, Parey.
28. Mazario J, Herrero JF (1999): Antinociceptive effects of metamizol (dipyrone) in rat single motor units. Neurosci Lett 274(3): 179-82.



29. Reinhold P (2004): Opiode und Nichtopioidanalgetika. 17. Erlanger Anästhesie-Seminar, Erlangen.
30. Richter T (2007): Evaluierung von Metamizol vs. Fentanyl als intraoperative Analgesie – eine klinische Studie beim Hund. Diss. Tierärztliche Fakultät der Ludwigs-Maximilians Universität München.
31. Roelvink ME, Goossens L, *et al.* (1991): Analgesic & spasmolytic effects of dipyrone, hyoscine-N-butylbromide & a combination of the two in ponies. *Vet Rec* 129(17): 378-80.
32. Rohner K, Demuth D (1994): Unerwünschte Tierarzneimittelwirkungen. *Schweiz Arch Tierheilkd* 136(9): 309-12.
33. Roth HJ.(1986): Pharmacokinetics & biotransformation of pyrazolinones. *Agents Actions Suppl* 19: 205-21.
34. Sánchez S, de la Lastra CA, *et al.* (2002): Gastrointestinal tolerability of metamizol, acetaminophen, & diclofenac in subchronic treatment in rats. *Dig Dis Sci* 47(12): 2791-8.
35. Shimada SG, Otterness IG, *et al.* (1994): A study of the mechanism of action of the mild analgesic dipyrone. *Agents Actions* 41(3-4): 188-92.
36. Tacke S. (2003): Möglichkeiten und Grenzen der klinischen Algesimetrie unter besonderer Berücksichtigung der präemptiven und postoperativen Schmerztherapie beim Hund. Chirurgische Veterinärklinik. Gießen, Justus-Liebig-Universität.
37. Thiel H. Roewer N (2005): Anästhesiologische Pharmakotherapie. Allgemeine und spezielle Pharmakologie in Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie. Stuttgart, Thieme.
38. Tortorici V, Vasquez E *et al.* (1996): Naloxone partial reversal of the antinociception produced by dipyrone microinjected into the periaqueductal gray of rats. Possible involvement of medullary off- & on-cells. *Brain Res* 725(1): 106-10.
39. Vasquez E, Vanegas H (2000): The antinociceptive effect of PAG-microinjected dipyrone in rats is mediated by endogenous opioids of the rostral ventromedial medulla. *Brain Res* 854(1-2): 249-52.
40. Waldvogel HH (2001): Analgetika, Antinozizeptive, Adjuvantien: Handbuch für die Schmerzpraxis. Berlin, Springer.
41. Weckfort D, Sayar D (1998): Novalgin in der Veterinärmedizin. Retrieved 10. Nov., 2005, from <http://www.hsckickor.de/novet.htm>.
42. Weithmann KU, Alpermann HG (1985): Biochemical & pharmacological effects of dipyrone & its metabolites in model systems related to arachidonic acid cascade. *Arzneimittelforschung* 35(6): 947-52.
43. Wulf H (2002): Therapiekonzepte. Schmerztherapie. Beck H, Martin E, Motsch J, Schulte J am Esch. Stuttgart, New York, Thieme. 4: 499-509.
44. Zwergel U, Felgner J, *et al.* (1998): Aktuelle konservative Behandlung einer Nierenkolik. Stellenwert der Prostaglandinsynthesehemmer. *Schmerz* 12(2): 112-117.
45. Zwergel U, Zwergel T, *et al.* (1991): Effects of prostaglandins & prostaglandin synthetase inhibitors on acutely obstructed kidneys in the dog. *Urol Int* 47(2): 64-9.

## Bewährtes und Neues der bildgebenden Verfahren am Gastrointestinaltrakt: Kontrastuntersuchung quo vadis?

**Eberhard Ludewig\***

Klinik für Kleintiere, Universität Leipzig

Eine Kontrastmitteluntersuchung des Gastrointestinaltrakts ist angezeigt, wenn:

- die Informationen aus der Nativuntersuchung für die Planung der Therapie unzureichend sind
- weitere Untersuchungsverfahren (Ultraschalluntersuchung, Endoskopie, CT, MRT und weitere) nicht zur Verfügung stehen bzw. zur Klärung der diagnostischen Fragestellung nicht beitragen können
- die mit der Untersuchung verbundenen Risiken den potenziellen Zugewinn an Information rechtfertigen

Kontrastmittelstudien sind technisch anspruchsvoll und aufwendig. Bei unsachgemäßer Ausführung ist die Gefahr für fehlerhafte (falsch-positive und falsch-negative) Diagnosen groß.

Durch die zunehmende Verfügbarkeit effizienterer alternativer diagnostischer Verfahren ist seit einigen Jahren ein genereller Rückgang der Untersuchungsfrequenzen zu verzeichnen. Eine Ausnahme stellt dabei die Ösophagografie zum Nachweis funktioneller Störungen ein.

Es werden 3 Typen der Untersuchungstechnik unterschieden. Die Auswahl richtet sich dabei nach der diagnostischen Zielstellung (Abbildung morphologischer vs. funktioneller Veränderungen):

- Positivkontrastuntersuchungen (Bariumsulfat, jodhaltige wasserlösliche Kontrastmittel)
- Negativkontrastuntersuchungen (Luft, CO<sub>2</sub>)
- Doppelkontrastuntersuchungen

Gebräuchliche Anwendungen sind:

1. die Ösophagografie
2. die Negativ-/Positiv-/Doppelkontrastdarstellung des Magens (Gastrografie)
3. die Negativ-/Positiv-/Doppelkontrastdarstellung des Enddarms (Irrigoskopie)
4. die Passageuntersuchung mit Positivkontrastmitteln (Bariumsulfatsuspension) als „Bariumsulfat-Mahlzeit“ oder mit BIPS (barium impregnated polyethylene spheres)

### Ösophagografie

#### Indikationen:

- Schluckstörungen
- Regurgitieren
- Abklärung morphologischer Veränderungen der Wand und im Lumen des Ösophagus
- periösophageale Massen

---

\* ludewig@kleintierklinik.uni-leipzig.de

Protokoll:

Für die Diagnostik funktioneller Störungen ist eine Durchleuchtungseinrichtung erforderlich. Die Untersuchung wird am wachen Patienten im horizontalen Strahlengang durchgeführt. Kontrastmittel ist eine Suspension aus Bariumsulfat. Für diese Untersuchungen muss der Patient ein Mindestmaß an Kooperativität zeigen. Zum Nachweis morphologischer Veränderungen reicht es in vielen Fällen aus, dass nach der Kontrastmitteleingabe am liegenden Patienten Aufnahmen in 2 Ebenen angefertigt werden. In diesen Fällen sollte eine Bariumsulfathaltige Paste verwendet werden (Abb. 1).



**Abb. 1:** EKH, männlich, 6 Jahre

Mithilfe der Ösophagografie kann gezeigt werden, dass die im kaudalen Mediastinum befindliche Raumforderung zu einer lateralen Verlagerung und einer moderaten Kompression des Ösophagus führt. Eine intraluminale Veränderung kann ausgeschlossen werden.

## Gastrografie

### Indikationen:

- Bestimmung der Position des Magens
- Nachweis gastraler Fremdkörper
- Nachweis von Schleimhautläsionen

### Protokoll:

Für die Lagebestimmung des Magens ist die Positivkontrastuntersuchung (in Ausnahmefällen auch eine Negativkontrastuntersuchung) angezeigt. Die Menge des verwendeten Kontrastmittels muss so groß sein, dass der Magen einen moderaten Füllungszustand aufweist. Zum Nachweis intraluminaler Strukturen und von Veränderungen des Schleimhautreliefs ist eine Doppelkontrastuntersuchung angezeigt.

**„Bariumpassage“**Indikationen:

- abnorme Organpositionen
- nicht zuordenbare Umfangsvermehrungen
- abnorme Gas-/Flüssigkeitsansammlungen
- Diarrhö und Vomitus mit schwerem oder rezidivierendem Verlauf (wenn kein Hinweis auf Infektionskrankheiten besteht)
- Meläna
- Fremdkörperverdacht
- Gewichtsverlust mit intermittierendem Durchfall
- Fieber unbekannter Genese
- Überblick zur Motilität der Abschnitte des Gastrointestinaltrakts

Ziele der Untersuchung:

- Abbildung struktureller Veränderungen von (Magen), Dünndarm (und Dickdarm)
- Nachweis funktioneller Defizite

Protokoll:

- Vorbereitung: Fasten, Klysma (wenn möglich)
- Kontrastmittel: Bariumsulfat-Suspension
- Dosierung: Prallfüllung des Magens erreichen!
  - großer Hund: 5–7 ml/kg KM
  - kleiner Hund/Katze: 10–15 ml/kg KM
- Applikation: ggf. über Magensonde
- Untersuchungszeiten: Orientierung an „normalen“ Transitzeiten!
 

	Hund	Katze
- Magen:	30–90 min (4 h)	15–45 min (2 h)
- Dünndarm:	ca. 2,5–3,5 h	ca. 2 h
- Aufnahmezeitpunkte:
  - abhängig von der tatsächlichen Passagegeschwindigkeit!
  - Hund

Nativaufnahmen (unmittelbar vor Kontrastmitteleingabe)

0 min (LLre-LLlk-VD-DV + ggf. Thorax), 15, 30, 60, 120, 180 min + 12/24 h (LL+VD)

Kurzzeitwecker stellen! Personal abstellen!

- Durchleuchtungskontrolle hilfreich:

Bei Untersuchungen unter Einsatz von Kontrastmittel ist zu bedenken, dass die Röntgenaufnahme im Unterschied zur Fluoroskopie stets nur eine Momentaufnahme ist: Dezent „Läsionen“ sind nur dann von diagnostischem Wert, wenn sie auf mehreren Aufnahmen identifiziert werden können.

Die häufigsten Fehler sind eine zu geringe Kontrastmittelmenge, ungeeignete Untersuchungszeiten und eine falsche Indikationsstellung.

## **Irrigoskopie**

### Indikationen:

Am häufigsten wird die Irrigoskopie eingesetzt, um die Position von Fremdkörpern zu bestimmen (Dickdarm vs. Dünndarm vs. Magen). Hierfür eignen sich Positiv- oder Negativkontraststudien. Für die Abbildung des Schleimhautreliefs ist eine Doppelkontrastuntersuchung erforderlich.

### Protokoll:

- Vorbereitung: Fasten, Klysma (wenn möglich)
- Kontrastmittellapplikation:
  - Kontrastmittel anwärmen
  - Installation unter Beachtung der Gesetze der Schwerkraft (Schräglagerung des Patienten)
- Dosierung:
  - leichte Dehnung des Kolon anstreben
  - Durchleuchtungskontrolle sinnvoll, Orientierung: ca. 10 ml/kg KM
- Aufnahmen:
  - Nativaufnahmen (unmittelbar vor KM)
  - LL-VD-Schrägaufnahmen

Die schwerwiegendste Komplikation stellt die Ruptur des Darmes dar. Aus dem Anus auslaufendes Kontrastmittel kann durch Kontamination des Patienten von außen die Interpretation erschweren. Dickdarmspasmen können Schleimhautläsionen vortäuschen.

## **Fazit**

1. Bei einer Reihe von Indikationen sind alternative Verfahren (Ultraschalluntersuchung, Endoskopie, CT, MRT) im Vergleich zur Kontrastmitteluntersuchung sensitiver, spezifischer und effizienter.
2. Wird eine Kontrastmitteluntersuchung durchgeführt, so muss das entsprechende Untersuchungsprotokoll konsequent umgesetzt werden.
3. Kontraststudien des Gastrointestinaltrakts sind meist aufwendige Untersuchungen (Zeit, Personal, teilweise Gerätetechnik).

## **Literatur**

1. Dennis R, Kirberger RM, Wrigley RW, Barr FJ (2001): Small Animal Radiological Differential Diagnosis. Saunders.
2. Hecht S (2008): Röntgendiagnostik in der Kleintierpraxis. Schattauer
3. O'Brien R, Barr FJ (2009): BSAVA Manual of Canine and Feline Abdominal Imaging. British Small Animal Veterinary Association.

## Bildgebende Untersuchung des Ösophagus

**Johann Lang\*<sup>1</sup>, Urs Geissbühler<sup>1</sup>, Matthias Dennler<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Abteilung Radiologie, Vetsuisse Fakultät Universität Bern; <sup>2</sup>Abteilung bildgebende Diagnostik, Vetsuisse Fakultät Universität Zürich

Die häufigsten Indikationen für die bildgebende Untersuchung des oberen Verdauungstrakts sind Dysphagie, Regurgitieren, rezidivierende Infektionen des Respirationstrakts, gelegentlich auch Pneumomediastinum und Mediastinitis.

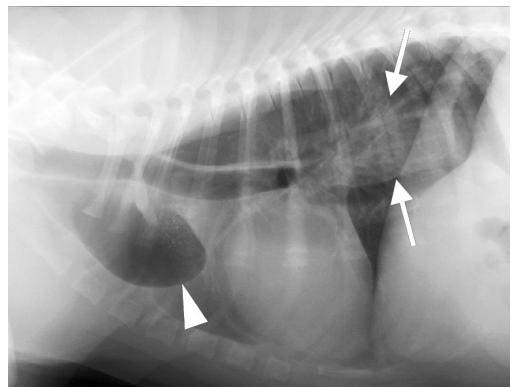
### Röntgen – normaler Ösophagus

Auf Übersichtsaufnahmen enthält der Ösophagus normalerweise kein Futter oder Gas und ist deshalb nicht sichtbar. Im Halsbereich überlagert er sich mit der Halsmuskulatur und ihren Faszien und im Thoraxbereich mit den weichteildichten Strukturen des dorsalen Mediastinums. Bei aufgeregtten Tieren kann eine kleine Menge Luft im Ösophagus normal sein. Meist stellt sich dies vor der Herzbasis durch eine gut sichtbare, scheinbar verdickte dorsale Trachealwand dar (Summation von dorsaler Trachealwand und ventraler Ösophaguswand). Bei Tieren in Anästhesie ist der Ösophagus oft dilatiert. In der linkslateralen Lagerung kann eine kleine Menge Flüssigkeit aus dem Magen in den kaudalen Abschnitt des Ösophagus fließen. Dies stellt sich als scharf begrenzte, tubuläre, weichteildichte Verschattung zwischen kaudodorsaler Herzkontur und Ösophagushiatus dar.

### Abnormale Befunde

Generalisierte Dilatation (Megaösophagus):

Auf der seitlichen Aufnahme wird der dilatierte Ösophagus im Halsbereich und kranialen Mediastinum als tubuläre Struktur unterschiedlichen Durchmessers und unterschiedlicher Dichte dorsal der Trachea und abhängig vom Grad der Dilatation und des Inhalts als divertikelartige Erweiterung auch ventral der Trachea sichtbar (Abb. 1). Kaudal des Herzschattens wird er zwischen Aorta und Vena cava caudalis als eine nach kaudodorsal ziehende Struktur sichtbar, die sich schließlich zwischen den beiden Seiten des Zwerchfells verliert. Ein dilatierter Ösophagus verlagert die Trachea oft nach ventral und rechts und in der ventrodorsalen oder dorso-ventralen Projektion zu einer Verbreiterung des Mediastinums. Ein gasgefüllter Ösophagus führt zu einem vermehrt strahlendurchlässigen Thorax und die Ösophagus-wände werden als zwei weichteildichte Streifen sichtbar. Im kranialen Thorax führt dies zu dem oben erwähnten



**Abb. 1:** Kongenitaler Megaösophagus mit großem Divertikel im kranioventralen Mediastinum (Pfeilspitze). Gas und Flüssigkeitsgemisch im kaudalen Ösophagus (Pfeile)

\* johann.lang@kkh.unibe.ch

trachealen Streifen-Zeichen. Die dorsale Wand kann ventral der 1. Brustwirbel mit der Kontur des Musculus longus colli verschmelzen und im kaudalen Thorax kann die ventrale Wand von der Vena cava caudalis überlagert sein. Ein mit Flüssigkeit oder Futter gefüllter Ösophagus stellt sich durch erhöhte Dichte und teilweise inhomogenen Inhalt dar.

#### Fokale Dilatation:

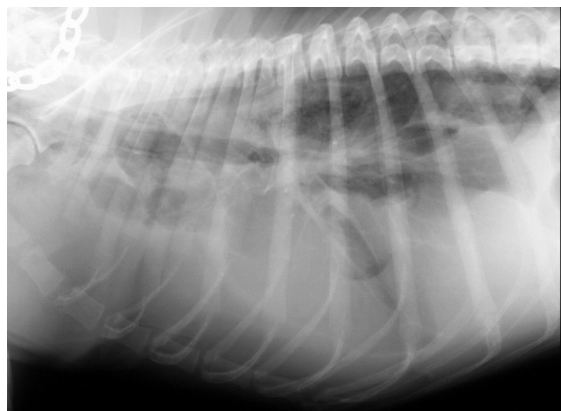
Ein partieller Megaösophagus oder fokale Gasansammlungen können kranial eines intraluminalen Fremdkörpers, einer Narbe oder Strikturen, z.B. nach Ösophagitis oder Verletzung oder Motilitätsstörung auftreten oder durch vaskuläre Ringanomalien entstehen. Fokale Verschattungen können durch röntgendichte Fremdkörper, intraluminal, intramural oder extraluminale Tumoren, Granulome oder Abszesse, Ösophagusdivertikel (Abb. 2) oder gastroösophageale Invagination oder Hiatus-hernie sowie Reflux von Magensaft in den Ösophagus verursacht werden.



**Abb. 2:** Mit Barium gefülltes Divertikel im Brusteingang einer Katze

#### Indirekte Zeichen

Oft ist nicht der erkrankte Ösophagus selbst sichtbar und es weisen nur indirekte und nicht spezifische Röntgenzeichen auf eine Erkrankung des Ösophagus hin. Bei einer Ösophagusperforation kann dies ein subkutanes Emphysem im Halsbereich, Pneumomediastinum oder Pneumothorax sein, bei einer Mediastinitis finden sich auch Mediastinal- und/oder Pleuraerguss (Abb. 3). Eine lobäre Pneumonie des rechten Mittel-lappens oder der Spitzenlappen sind oft das einzige Zeichen von Dysphagie und Aspirationspneumonie.



**Abb. 3:** Mediastinitis bei einem Hund 5 Tage nach Entfernung eines Ösophagusfremdkörpers

#### Kontrastmitteluntersuchung

Schluckstudien wurden früher sehr häufig zur Darstellung von beinahe allen Ösophaguserkrankungen durchgeführt. Kontrastmittelstudien zur Darstellung anatomischer Veränderungen des Ösophagus wurden in neuerer Zeit weitgehend durch endoskopische Untersuchungen abgelöst. Schluckstudien werden heute in erster Linie durchgeführt, um funktionelle Störungen, wie Schluckbeschwerden und (neuro-)motorische Störungen des Ösophagus, zu untersuchen.

Vor einer Kontrastmitteluntersuchung des Ösophagus müssen Nativröntgenaufnahmen des Thorax in 2 Ebenen hergestellt werden, um das Problem zu lokalisieren und eventuelle Komplikationen, wie vorbestehende Aspirationspneumonien, allenfalls Kontraindikationen, wie Zeichen einer Mediastinitis, zu detektieren. Röntgenkontrastuntersuchungen geben Informationen über Lokalisation, Lumengröße, -form und -inhalt sowie Integrität des Ösophagus. Um Peristaltik und Sphinkterkoordination darzustellen ist eine dynamische, fluoroskopische Untersuchung notwendig. Für die Untersuchung werden dem Patienten 5–20 ml Kontrastmittel langsam eingegeben und seitliche Aufnahmen des Pharynx während und nach dem Schlucken gemacht. Wenn das Kontrastmittel vollständig in den Magen transportiert ist, werden seitliche und schräge Aufnahmen des ganzen Ösophagus hergestellt. Dabei sollen die Vorderbeine den Thorax möglichst wenig überlagern; dies kann erreicht werden, indem ein Vorderbein nach vorne und das andere nach hinten gezogen wird. Der normale Pharynx sollte durch eine feine Kontrastmittelschicht bedeckt sein aber keine Retention zeigen. Kleine Mengen sind ab und zu noch in den Vallecula der Epiglottis und im kranialen Ösophagus zu sehen. Die Schleimhautfalten der Ösophaguswand sind als longitudinale Linien zu sehen, die am Thoraxeingang auseinanderweichen. Bei der Katze verlaufen die Falten zwischen Herz und Zwerchfell schräg, bedingt durch Segmente von glatter Muskulatur.

Weil die einzelnen Phasen des Schluckakts normalerweise sehr schnell und exakt koordiniert ablaufen, sind für funktionelle Untersuchungen von Pharynx und Ösophagus Bildverstärker mit entsprechender Dokumentation notwendig. Die Untersuchung wird während dem Schluckvorgang durchgeführt und die Passage des Bolus wird bis in den Magen verfolgt. Der normale Schluckvorgang verläuft in verschiedenen Phasen: Die Zunge formt das Futter in einen Bolus und schiebt diesen über die Zungenbasis in den Oropharynx (orale Phase). Als nächstes kontrahieren die pharyngealen Muskeln und forcieren den Bolus durch den relaxierten oberen Ösophagussphinkter (pharyngeale Phase). Gleichzeitig schließt das Palatum molle den Nasopharynx und die Epiglottis legt sich über die Larynxöffnung. Nachdem der Bolus den Sphinkter passiert hat, kontrahiert sich der *M. cricopharyngeus* wieder (cricopharyngeale Phase) und reflektorisch wird eine 1. Peristaltikwelle ausgelöst. Diese Vorgänge laufen innerhalb 1 Sekunde ab. Der Bolus wird durch eine langsame kontinuierliche Peristaltikwelle zum gastroösophagealen Sphinkter geführt, der sich reflektorisch öffnet und den Bolus in den Magen passieren lässt.

### **Kontrastmittel**

Üblich sind flüssige Bariumsuspensionen; sie kleben nicht an der Schleimhaut und werden deshalb vor allem für fluoroskopische Untersuchungen, wo der Bolus in den Magen verfolgt werden kann, verwendet. Da kein richtiger Bolus geformt wird und flüssige Suspension Strikturen passieren kann, werden für eine genaue Untersuchung der Funktion von Pharynx und Ösophagus eine Mischung von Futter und Kontrastmittel eingesetzt.

Bariumsulfatpasten ergeben einen hohen Kontrast und haften gut an der Schleimhaut. Wandunregelmäßigkeiten und Strikturen werden dadurch gut dargestellt. Bariumsulfatpasten sind sehr viskös und bleiben deshalb gut in Bolusform. Ihre Eigenschaften stellen allerdings bei Schluckproblemen mit Aspirationsgefahr eine Gefahr dar und Pasten werden daher nur selten verwendet.

Wasserlösliche iodhaltige Substanzen haften eher schlecht an der Schleimhaut und kommen vor allem bei Verdacht einer Perforation zur Anwendung.



**Komplikationen, Kontraindikationen**

Die häufigste Komplikation ist die Aspiration von Kontrastmitteln. Selten kann bei einer broncho-ösophagealen Fistel Kontrastmittel auf diesem Weg in die Bronchien gelangen. Eine kleine Menge Barium, vor allem in flüssiger Form, kann ausgehustet oder durch den mukoziliären Apparat der Bronchien entfernt werden. Größere Mengen, vor allem wenn noch mit verdautem und angesäuertem Futter gemischt, können aber schwere Fremdkörperreaktionen und Pneumonien auslösen.

Eine Ösophagographie soll nicht durchgeführt werden, wenn Flüssigkeit oder Futter im Ösophagus vorhanden ist. Ösophagographien sind ebenfalls kontraindiziert, wenn schon auf den Leerröntgen Zeichen einer Perforation sichtbar sind. Bei lange im Ösophagus liegenden Fremdkörpern mit scharfen Kanten kann der Stress der Ösophagographie ausreichen, um die vorgeschädigte Wand vollständig rupturieren zu lassen. Ebenso ist Vorsicht geboten nach Extraktionsversuchen von Fremdkörpern. Bariumsulfat, das ins Mediastinum gelangt, kann Fremdkörperreaktionen hervorrufen, während wasserlösliche, isotone iodhaltige Substanzen resorbiert werden können. Aus Gründen der Sicherheit ist isotonen Kontrastmitteln vor ionischen hochosmolaren Substanzen der Vorzug zu geben. Die Gefahr von Granulombildung bei Anwendung von Bariumsuspension muss allerdings relativiert werden. Beim Menschen wurde an 114 Patienten mit Verdacht einer Ösophagusperforation gezeigt, dass kleine Mengen Barium nicht zu unerwünschten Nebenwirkungen wie Granulombildung führt, aber sensitiver ist als wasserlösliche KM. Ihre Folgerungen: Ist die Ösophagographie mit wasserlöslichem KM negativ, sollte eine Bariumuntersuchung angeschlossen werden. Überlegen war der Bariumschluck vor allem beim Nachweis kleiner Anastomosenlecks. Zudem ist er ausreichend sicher, um bei fehlenden klinischen Leckage-Zeichen primär eingesetzt werden zu können, konstatieren die Autoren abschließend (Tanomkiat & Galassi, *Acta Radiologica* 2000; 41: 482-485).

**Angiographie**

Bei Verdacht einer Ringanomalie werden (Röntgen oder Computertomographie) Angiographien eingesetzt, um die Diagnose zu verifizieren und den Typ der Stenose zu definieren, wichtige Voraussetzungen für die Planung einer kausalen Therapie.

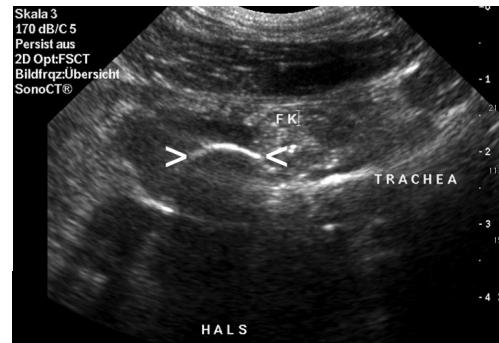
**Ultraschall**

Im Halsbereich kann der Ösophagus ultrasonographisch dorsal der Trachea dargestellt werden. Der Ösophagus besitzt ein hyperechogenes Zentrum durch die Schleimhautoberfläche, Schleim und Luft im Lumen bedingt. Die Wand stellt sich echoarm dar, außen wird sie durch einen echoreichen Rand begrenzt. Intrathorakal ist der Ösophagus beim normalen Tier nicht darstellbar, weil er praktisch vollständig von lufthaltigem Lungengewebe umgeben ist. Ein stark dilatierter Ösophagus kann transthorakal dargestellt werden. Die Ultraschalluntersuchung kann vor allem bei raumfordernden Prozessen der Ösophaguswand, (perforierenden) Fremdkörpern im Halsbereich (Abb. 4) und zur Darstellung von Umgebungsprozessen die zur Ösophagusstenose führen, hilfreich sein.

Eine spezielle Methode stellt die endoluminale Sonographie über den Ösophagus dar, mit der neben abdominalen Organen auch die Ösophaguswand, mediastinale Raumforderungen und natürlich auch das Herz dargestellt werden können.

**Abb. 4:**

Ultraschall eines Fremdkörpers (Pfeilspitzen), der im Halsbereich den Ösophagus (auf dem Bild oben zwischen FK und Trachea) perforiert hat und in einer Flüssigkeitsansammlung (hypoechogener Bereich) eingebettet ist

**Szintigraphie**

Eine selten und eher bei Großtieren genutzte Alternative zur Schluckstudie mit Kontrastmittel bietet die Szintigraphie. Motilität, ösophageale Transitzeit und Funktion des unteren Ösophagussphinkters können mit dieser Methode beurteilt werden.

**Computertomographie**

Sie kann bei speziellen Fragestellungen wichtige Zusatzinformationen liefern. Indikationen sind Detektieren und Differenzieren von Umgebungsprozessen, wie Tumoren (z.B. Thyreoideatomuren) oder Abszesse, perforierende Fremdkörper und das Pneumomediastinum unbekannter Genese.

# **Bewährtes und Neues der bildgebenden Verfahren am Gastrointestinaltrakt: Magen und Darm – typisches und untypisches im Röntgenbild**

**Eberhard Ludewig\***

Klinik für Kleintiere, Universität Leipzig

## **Röntgenanatomie**

Das Abdomen ist im Vergleich zu anderen Regionen (z.B. Thorax, Skelett) eine kontrastarme Region. Viele abdominale Strukturen sind „weichteil- bzw. flüssigkeitsdicht“. Der Kontrast der Organe zur Umgebung entsteht durch Absorptionsdifferenzen zum umgebenden Fettgewebe (Netz, Lig. falciforme, Retroperitonealraum). Da Jungtiere einen geringen Körperfettanteil aufweisen, sind bei diesen Kontraste nicht oder in nur geringem Maße vorhanden. Magen und Darm selbst besitzen eine weichteildichte Wand. Im Lumen finden sich je nach Füllungszustand Ingesta, Gas und/oder Flüssigkeit. Aufgrund der Funktion ist das Normalbild des Gastrointestinaltrakts sehr variabel.

## **Befunderhebung**

Befunde, die auf Erkrankungen hinweisen, sind:

1. die abnorme Größe,
2. die abnorme Lage/Form,
3. das Vorhandensein intraluminaler Strukturen und/oder
4. Veränderungen der Wandstruktur (Kontinuität, Dicke, Dichte) des Magens und des Darmes.

Die „natürlichen“ Voraussetzungen zum Erkennen von Abweichungen vom Normalbild sind unterschiedlich gut ausgeprägt. Während auf Nativaufnahmen Größen- und Lageveränderungen meistens zuverlässig erkannt werden können, sind intraluminale Strukturen nur dann identifizierbar, wenn ein Mindestmaß an Kontrast zur Umgebung (dem Darminhalt) vorhanden ist und/oder die Strukturen sich aufgrund ihrer Form vom anatomischen Hintergrund abheben. Der Versuch, auf Nativaufnahmen Läsionen der Wand von Magen oder Darm zu detektieren, scheitert in aller Regel.

## **Erkrankungen des Magens – Röntgenbefunde und Differenzialdiagnosen**

### Magendilatation – Magendrehung

Bei der **Magendilatation** ist der mittel- bis hochgradig erweiterte Magen mit Gas, Flüssigkeit und/oder Futter gefüllt. Der Pylorus liegt in seiner normalen Position (rechtsseitig, latero-ventral) (Abb. 1).

Bei der **Magendrehung** im Uhrzeigersinn verlagert sich der Pylorus nach links und kranio-dorsal. Der meist überwiegend mit Gas gefüllte Magen weist deshalb eine Kompartimentalisierung auf (Abb. 2).

Als begleitende Befunde können vorhanden sein:

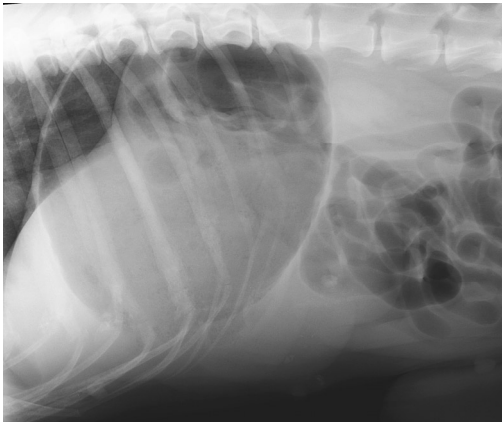
- eine Pneumatose der Magenwand
- eine Splenomegalie durch Kongestion
- eine Erweiterung des Ösophagus und des Dünndarms als Ausdruck der Funktionsstörung

---

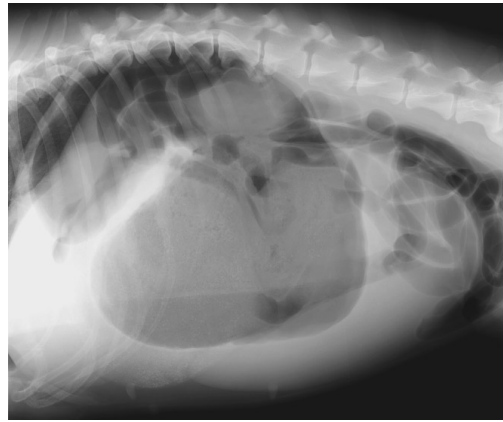
\* ludewig@kleintierklinik.uni-leipzig.de

Störung der Magenentleerung – Pylorusstenose

Der Magen ist mittel- bis hochgradig erweitert und mit Flüssigkeit gefüllt. Die Veränderung kann akut (bei Obstruktion durch Fremdkörper) oder protrahiert (Spasmus, Hypertrophie, Tumor, Entzündung) auftreten.



**Abb. 1:** Hovawart, weiblich, 1 Jahr.  
Magendilatation



**Abb. 2:** Labrador Retriever, weiblich, 7 Jahre,  
Magendrehung

Fremdkörper

Fremdkörper mit hoher Röntgendichte sind meist problemlos zuordenbar. Fremdkörper, deren Dichte dem Mageninhalt ähnlich ist, sind im Nativbild meist nur durch ihre spezifische Form identifizierbar. Im Verdachtsfall sollten die Aufnahmen (ggf. nach einer Fastenzeit) wiederholt werden. Weiterhin kann eine Doppelkontrastuntersuchung in Erwägung gezogen werden. Es kann sinnvoll sein, den Magen während der Aufnahme zu komprimieren.

Veränderungen der Magenwand

Strukturelle Veränderungen der Magenwand sind auf Nativaufnahmen nicht nachweisbar. Eine Ausnahme bilden ausgedehnte, überwiegend fokale Umgangsvermehrungen. Freie abdominale Flüssigkeit und/oder Gas können auf eine Perforation der Magen- oder Darmwand hinweisen.

**Erkrankungen des Dünndarms – Röntgenbefunde und Differenzialdiagnosen**

**Ileus:** Der „Ileus“ ist charakterisiert durch die Störung der Darmpassage infolge Darmverschluss (mechanischer Ileus) oder Darmlähmung (paralytischer Ileus). Die Unterscheidung dieser beiden Formen ist für therapeutische Entscheidungen und die Bewertung der Prognose wichtig.

**A: Mechanischer (obstruktiver) Ileus**

Passagehindernisse sind intraluminal (Fremdkörper, Parasiten), murale Läsionen (Tumor, Striktur, Entzündung, Invagination) oder extraluminal (Strangulation). Die Obstruktion kann vollständig (akuter klinischer Verlauf) oder unvollständig (protrahierter klinischer Verlauf) sein.

Röntgenbefunde (Abb. 3):

- Die proximal der Obstruktion gelegenen Dünndarmabschnitte sind moderat oder hochgradig dilatiert.
- Als dilatiert gilt ein Dünndarmabschnitt, wenn der Durchmesser des Dünndarms bei Katzen 12 mm überschreitet und bei Hunden breiter ist als die Höhe eines Lendenwirbelkörpers.
- Die dilatierten Abschnitte enthalten meist ausschließlich Gas ODER Flüssigkeit.
- Der Durchmesser der einzelnen Dünndarmabschnitte variiert stark. Die Breite der Dünndarmabschnitte überschreitet ein Verhältnis von 1:2.
- Je nach Lage der Obstruktion variiert der Anteil der erweiterten zu den normal breiten Darmabschnitten.
- Bei persistierender Obstruktion dilatieren im Laufe der Zeit auch die distal der Obstruktion gelegenen Abschnitte.
- Bei protrahiertem Verlauf (z.B. im Zusammenhang mit einem langsam wachsenden Darmtumor) kann beobachtet werden, dass sich unmittelbar proximal der Obstruktion röntgendichte Partikel (Sand, Knochen) ansammeln („gravel sign“).

**B: Paralytischer (funktioneller) Ileus**

Die Passagestörung ist das Ergebnis einer eingeschränkten Darmmotilität. Ursachen hierfür sind intestinale neuromuskuläre Defizite, abdominales Trauma sowie Entzündungen (u.a. Peritonitis). Auch nach abdominalen chirurgischen Eingriffen können Zeichen eines paralytischen Ileus auftreten.

Röntgenbefunde:

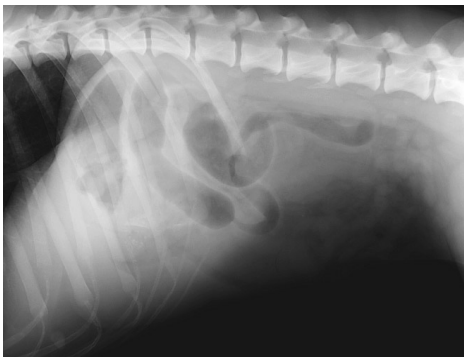
- Das gesamte Dünndarmkonvolut ist bei einheitlicher Weite meist moderat dilatiert.
- Dickdarm, Magen und/oder Ösophagus können ebenfalls erweitert sein.
- Im Darm befindet sich überwiegend Gas.

**Volvulus**

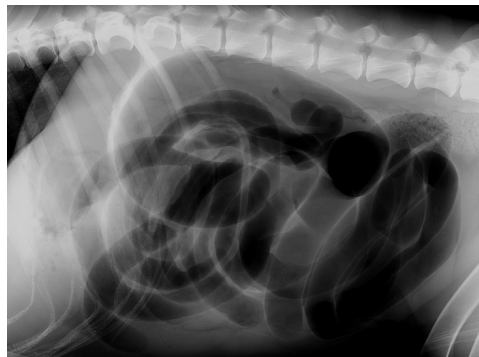
Die Darmlähmung spiegelt das Ergebnis der Gefäßobliteration durch die Drehung des Darmkonvoluts um die Gekrösewurzel wider.

Röntgenbefunde (Abb. 4):

- Das gesamte Dünndarmkonvolut ist hochgradig aufgegaßt.



**Abb. 3:** Weimaraner, männlich, 5 Jahre  
mechanischer Ileus (Kastanie)



**Abb. 4:** DSH, männlich, 7 Jahre.  
Volvulus intestini

**Fremdkörper**

Intestinale Fremdkörper und deren Folgen können sich unterschiedlich präsentieren:

- Röntgendichte Fremdkörper sind einfach identifizierbar. Da nicht jeder Fremdkörper zu einer Passagestörung führt, sind die Aufnahmen insbesondere auf das Vorhandensein (sekundärer) Ileuszeichen hin zu untersuchen.
- Der Nachweis fadenförmiger (linearer) Fremdkörper beruht auf dem Umstand, dass sich der Dünndarm auf diesen „auffädelt“. Dieses Plissieren führt dazu, dass der flüssigkeitsgefüllte Dünndarm in Taschen segmentiert ist. Diese enthalten kleine, nicht zusammenhängende Gasblasen.

**Erkrankungen des Dickdarmes – Röntgenbefunde und Differenzialdiagnosen**

Für die den Dickdarm betreffenden Erkrankungen gelten die gleichen Prinzipien wie für die bereits dargestellten Dünndarmveränderungen. Nativaufnahmen sind meist unergiebig. Die Irrigoskopie ist im Rahmen der weiterführenden röntgenologischen Diagnostik das Verfahren der Wahl.

**Größe von Kolon und Rektum**

- Bei krankheitswertigen Anschoppungen von Fäzes kann die Röntgenuntersuchung zur Differenzierung der Ursachen (Konstipation, Obstruktion durch murale Raumforderung bzw. Raumforderung/Verengung der Beckenhöhle, neurologische Dysfunktion) genutzt werden.
- Große Gasansammlungen können unterschiedliche Ursachen haben (Kolitis, unphysiologische Fütterung, Parasiten).

**Lageveränderung**

- Die Verlagerung des Dickdarms ist auf Raumforderungen in der Umgebung zurückzuführen.
- Perinealhernien manifestieren sich im Röntgenbild durch eine weichteildichte Umfangsvermehrung kranial des Anus. In dieser sind meistens Gasboli eingeschlossen.

**Intraluminale Strukturen**

Im Lumen des Dickdarms können Fäzes und Fremdkörper nachgewiesen werden.

**Veränderungen der Wandstruktur**

Murale Läsionen (bei Kolitis, Tumoren, Stenosen) sind durch Kontraststudien (Positiv-, Doppelkontrastuntersuchung) nachweisbar.

**Fazit**

1. Aufgrund seiner Funktion kann sich das morphologische Bild des Gastrointestinaltrakts und damit auch die Art, wie er sich im Röntgenbild präsentiert, in relativ kurzer Zeit verändern.
2. Bei der Diagnostik von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sind – anders als bei vielen anderen Zielstrukturen – die Grenzen zwischen „Normalität“ und „Pathologie“, zwischen „Typischem“ und „Untypischem“ häufig auf den ersten Blick nicht erkennbar.
3. Mithilfe der Nativuntersuchung gelingt es, Informationen über Veränderungen von Lage und Funktion sowie mit Einschränkungen auch über den Inhalt des Magens und des Darmes zu generieren.

4. Für den Nachweis muraler Veränderungen sind Nativaufnahmen in aller Regel ungeeignet.
5. Die Auswahl und ggf. die Reihenfolge des Einsatzes alternativer Verfahren ist von der diagnostischen Fragestellung abhängig.

### **Literatur**

1. Dennis R, Kirberger RM, Wrigley RW, Barr FJ (2001): Small Animal Radiological Differential Diagnosis. Saunders.
2. Hecht S (2008): Röntgendiagnostik in der Kleintierpraxis. Schattauer.
3. O'Brien R, Barr FJ (2009): BSAVA Manual of Canine and Feline Abdominal Imaging. British Small Animal Veterinary Association.

## Ileusdiagnostik – aber wie?

### Urs Geissbühler\*

Departement für klinische Veterinärmedizin, klinische Radiologie, Vetsuisse Fakultät Bern (CH)

#### Die besondere Herausforderung

Freitag Nachmittag, 17.00: Der vorgestellte Notfall mit Erbrechen, vielleicht auch etwas Durchfall und Bauchschmerzen, bereitet Kopfzerbrechen. Wer kennt sie nicht, diese Situation? In den nächsten Minuten werden wichtige Entscheide anstehen, welche für den Patienten von großer Bedeutung sein können. Am Ende eines anstrengenden Arbeitstags, zum Schluss der hektischen Arbeitswoche, gilt es, nochmals alle Kräfte aufzubieten. Eine besondere Herausforderung eben.

Selbstverständlich folgt nun vorerst die klinische Untersuchung des Patienten mit besonderem Augenmerk auf Allgemeinzustand, Herz-Kreislauf- und Respirationsapparat. Anschließend wird der Verdauungstrakt sorgfältig untersucht. Hierbei spielt die Palpation des Abdomens eine spezielle Rolle. Und hier stellen sich schon die ersten kniffligen Fragen: Ist das, was ich hier fühle nun Kot im Kolon, handelt es sich um den kontrahierten Pylorus oder befindet sich ein derber Fremdkörper im Dünndarm? Eine Strategie könnte jetzt, aber auch nach weiteren Zusatzuntersuchungen sein: Im Zweifelsfall entscheide ich mich für eine explorative Laparotomie. Längst nicht mehr alle Besitzer sind jedoch bereit, ihren Liebling ohne genaue Diagnose dem Operateur anzuvertrauen. Man wird sich in den allermeisten Fällen für eine Röntgenuntersuchung des Abdomens in 2 Ebenen entscheiden.

#### Röntgen verschafft Übersicht

Ob bei Ileusverdacht geröntgt werden soll, ist für mich längst keine akademische Frage mehr. Mindestens eine Handvoll schlagkräftiger Argumente rechtfertigen diese altbewährte, aber deswegen nicht weniger wertvolle diagnostische Zusatzuntersuchung. Diese Untersuchung ist praktisch überall verfügbar, beansprucht wenig Zeit und verschafft rasch eine wertvolle Gesamtübersicht. Im Vergleich zum Abdomenultraschall können durch die Beurteilung der abdominalen Detailerkennbarkeit insbesondere fokale, diskrete mesenteriale und peritoneale Veränderungen (Entzündung, Adhäsion, freie Flüssigkeit) schneller und insbesondere bei gut genährten Patienten zuverlässiger erfasst werden. Gerade in Stresssituationen besteht die Gefahr, dass solche Veränderungen übersehen werden, was fatale Folgen haben kann. Weiter gilt zu bedenken, dass Gas und mineralisierte Strukturen, ob sich diese nun inner- oder außerhalb des Magen-Darm-Trakts befinden spielt dabei keine Rolle, und geformter Kot im Ultraschall wichtige Informationen verbergen können. Oft werden auch die beiden Röntgenaufnahmen, welche links lateral und ventrodorsal und endexpiratorisch angefertigt werden sollen, nicht alle unsere Fragen beantworten können. Aber auch hier zeigt die Erfahrung, dass eine sorgfältige Befundung in vielen Fällen weiterhelfen kann. Gerade bei dieser Arbeit ist nun volle Konzentration gefragt, weil der physikalisch bedingte geringe Bildkontrast im Abdomen – Fett und Weichteile/Flüssigkeit weisen ein ähnliches Absorptionsverhalten gegenüber Röntgenstrahlen auf – die Befundung erschwert. Zusätzlich kompliziert wird die Befundung durch die

---

\* urs.geissbuehler@knp.unibe.ch



Tatsache, dass ein Teil der Darmschlingen keine fest zugeordnete Lage einnehmen und dass die meisten Abschnitte des Magen-Darm-Trakts nicht isoliert abgebildet werden (Summationsbild). Demzufolge ist nach der Beurteilung der abdominalen Detailerkennbarkeit der Magen-Darm-Trakt nacheinander sorgfältig vom kranialen Ende (Magen) und vom kaudalen Ende (Rektum, Colon descendens) her zu untersuchen. Wie bei der Beurteilung anderer Strukturen in der bildgebenden Diagnostik sind dabei Lage, Form, Größe und Röntgendichte zu befunden. Ein zusätzliches Befundungskriterium stellt der Inhalt (Röntgendichte, Struktur) des Magen-Darm-Rohrs dar.

Während die physiologische Lage des Magens, des Duodenum descendens, des Zäkums, des Colon ascendens und des Rektums innerhalb kleiner Variationen liegt, können sich die restlichen Darmabschnitte dank deren langen Mesenteriums auch physiologischerweise recht frei bewegen. Bei Katzen mit viel intraabdominalem Fett ist das Dünndarmkonvolut meist zentral knäuelartig zusammengepackt. Im Magen-Darm-Trakt von Katzen befindet sich im Normalfall wesentlich weniger Gas als bei Hunden.

Magen und Dickdarm können aufgrund des Inhalts (Futter, Kot) in Verbindung mit den Kenntnissen der anatomischen Lage oft vom Dünndarm unterschieden werden. Bereitet diese Differenzierung Probleme, stehen 2 billige und rasche Kontraströntgenverfahren zur Verfügung: Die Negativkontrastgastrographie und die Negativkontrastkolonographie. Für beide Verfahren gibt es keine Kontraindikationen, insbesondere sind nach beiden Anwendungen sowohl eine Endoskopie als auch eine Ultraschalluntersuchung durchführbar, was einen entscheidenden Vorteil gegenüber dem Bariumsulfat darstellt.

Bei der Untersuchung auf das Vorliegen eines Ileus oder Subileus erfolgt nun die Suche nach direkten und indirekten Zeichen. Unter den direkten Zeichen versteht man die Identifikation der das Darmrohr verengenden oder verschließenden Struktur. Weist diese Struktur Mineral- oder Metaldichte auf, bereitet die Identifikation keine Mühe. Es gilt lediglich noch zu überprüfen, ob sich diese Struktur wirklich auch im Dünndarm befindet (siehe Negativkontrastverfahren), was physiologischerweise kaum der Fall ist. Bei Strukturen, welche Gas- oder Weichteildichte aufweisen, ist diese Identifikation schwieriger, aber nicht immer unmöglich. Gerade in diesen Situationen helfen Engramme manchmal weiter. Fruchtsteine zum Beispiel weisen durch ihre regelmäßig gefurchte Oberfläche eine charakteristische Struktur auf, welche durch die Gaseinschlüsse in diesen Furchen verursacht werden. Ähnliche charakteristische Bilder können bei durch Schalen umhüllten Früchten, zum Beispiel Nüssen, entstehen. Wer einmal einen durch einen Maiskolben oder Pfirsichstein verursachten Fremdkörperileus diagnostiziert hat, wird dieses Bild nachhaltig speichern und die Diagnose bei einem weiteren ähnlichen Fall mit größter Wahrscheinlichkeit stellen können. Bei einer Invagination ist allenfalls ein rigider, tubulärer, weichteildichter, verdickter Dünndarmabschnitt identifizierbar. Dies ist allerdings ein wenig zuverlässiges direktes Ileuszeichen.

Zu den indirekten Zeichen eines Ileus oder Subileus gehören dilatierte Dünndarmschlingen, serpentinenartig aneinandergereihte Dünndarmschlingen, das Reusenphänomen, ein dilatierter Magen, und ein leeres Kolon. Eine Magen- oder Dünndarmdilatation kann kurz nach Erbrechen des Patienten auch fehlen und schließt einen Darmverschluss nicht aus. Bei weit proximal lokalisiertem Darmverschluss fehlen dilatierte Dünndarmschlingen meist. Referenzwerte helfen entscheiden, ob ein Dünndarmabschnitt erweitert ist oder nicht. Als Referenzstruktur kann entweder die Höhe einer Lendenwirbelendplatte oder die doppelte Breite der 12. Rippe dienen. Bei Katzen sollte der Dünndarmdurchmesser nicht größer als 1,2 cm sein. Die Medizin ist letztendlich keine exakte Wissenschaft und man muss wohl oder übel akzeptieren, dass zwischen normal und abnormal ein

recht großer Überlappungsbereich besteht. Von einem Reusenphänomen spricht man, wenn bei einem Subileus zwar flüssige Anteile des Darminhalts passieren können, jedoch feste Bestandteile, idealerweise sind diese mineraldicht, vor der Engstelle zurückgehalten werden. Charakteristische pathognomonische Röntgenveränderungen werden auch durch lineare Fremdkörper hervorgerufen. Wenn der Gegenstand, an dem Schnur oder Faden oft festgemacht ist, sich nach der oralen Aufnahme am Zungengrund verfängt (häufiger bei der Katze) oder den Pylorus nicht passieren kann (häufiger beim Hund), schieben sich die Dünndarmschlingen infolge der Peristaltik mehr und mehr über diesen Faden. Im Röntgenbild fallen dann in solchen Fällen oft perlschnurartig aneinandergereihte, alle in etwa gleich große tränenartige Gasblasen im Dünndarm auf. Eine solche Diagnose erfordert eiligst einen chirurgischen Eingriff, da ein linearer Fremdkörper, insbesondere aus Plastik, mechanisch rasch zu einer Darmwandperforation führen kann.

Nun ist es eine leidige Tatsache, dass nach diesen Nativröntgenaufnahmen nach wie vor recht oft Zweifel bestehen. Falls der klinische Allgemeinzustand es erlaubt, wird man die Besitzer beruhigen, eine konservative Therapie einleiten und den Patienten für eine klinische und radiologische Kontrolluntersuchung in 24 Stunden anbieten. Im anderen Fall sind jetzt zwei Vorgehensweisen denkbar, wenn man eine Probelaaparotomie ausklammert: Wer Abdomenultraschalluntersuchungen beherrscht, wird dem Besitzer diese Modalität ans Herz legen. Die zweite Möglichkeit wäre eine Magen-Darm-Untersuchung mit Positivkontrastmittel, entweder barium- oder iodhaltigen Substanzen. Dieses Verfahren ist in den letzten Jahren an unserer Klinik, aber auch in zahlreichen privaten Praxen und Kliniken aus der Mode gekommen. Eine Positivkontraststudie des Magen-Darm-Trakts ist oft sehr zeitaufwändig, kostenintensiv und insbesondere für das Hilfspersonal strahlenbelastend. Zudem ist eine unmittelbar anschließende Gastro-, Duodeno- oder Koloskopie bei Verwendung von Barium nicht mehr durchführbar, da das Kontrastmittel die Endoskopieoptik schädigen kann. Entscheidet man sich für dieses Verfahren, muss darauf geachtet werden, dass ein genügend großes Kontrastmittelvolumen (bis 13 ml/kg KGW Bariumsulfat) verabreicht wird und dass die Studie systematisch und falls unergiebig, mit Aufnahmen nach 24 Stunden vollständig durchgeführt wird. Durch die Positivkontraststudie lassen sich neben den Passagezeiten nun auch zuverlässigere Aussagen über die Darmwanddicke und Innenoberfläche selber machen. Der Vollständigkeit halber sei an dieser Stelle noch erwähnt, dass Kollegen/Kolleginnen, welche regelmäßig Barium anwenden, auf deren kurative beruhigenden Eigenschaften schwören.

### **Ultraschall liefert Details und oft Klarheit**

Damit der eigenen Arbeit vertraut werden kann, braucht es grundlegendes Wissen, regelmäßiges Training und längere Zeit Erfahrung. Gerade zu Beginn der bei dieser Modalität nur langsam ansteigenden Lernkurve wird der Nutzen des Ultraschalls nicht zur Klärung der Fälle beitragen, im Gegenteil: Häufig sind die Zweifel größer als vor Untersuchungsbeginn und Frust und Demut nagen unangenehm am persönlichen Selbstvertrauen, wenn die chirurgischen Befunde die Ultraschalldiagnose nicht bestätigen. Auch bei dieser Untersuchungsmethode ist eine akribische Systematik unabdingbar und auch hier sucht man nach direkten und indirekten Ileuszeichen. Der prästenotische Dünndarmabschnitt ist bei einem Ileus in der Regel dilatiert und mit Flüssigkeit gefüllt. Je länger der Darmverschluss andauert, desto weiter proximal und ausgeprägter ist die Dilatation. Insbesondere bei proximalen Dünndarmobstruktionen kommt es auch zu einem erweiterten und

flüssigkeitsgefüllten Magen. Unmittelbar nach Eintreten der Darmobstruktion wird der proximal davon liegende Dünndarm mit verstärkter Peristaltik versuchen, das Problem zu beseitigen. Nach und nach schwächt sich diese vermehrte Darmtätigkeit dann jedoch ab und kommt schließlich ganz zum Erliegen. Bei dieser Gelegenheit sei darauf hingewiesen, dass die Gefahr einer Invagination sich bei Hyperperistaltik generell erhöht. Der Darmabschnitt distal der Obstruktion weist in den allermeisten Fällen keinen Inhalt auf. Die Identifikation der Verschlussursache ist zuverlässiger als beim Nativröntgen. Eigentlich keine Mühe bereitet sie, wenn die Ursache intramural (Neoplasie, meist Subileus) liegt, da der Aufbau der Darmwand praktisch immer beurteilt werden kann. Wird der Verschluss durch einen Fremdkörper verursacht, hängen die sonographischen Befunde von der Zusammensetzung des Fremdkörpers ab. Holz, Glas, Kork, Knochenstücke und Kunststoffe verursachen meist ein kräftiges Echo an der Objektoberfläche mit abrupter distaler Schallauslöschung. Da diese Objekte vornehmlich dann stecken bleiben, wenn sie kantig sind, ist diese Grenzfläche oft linear oder kurvilinear, scharf und lang. Auch Fruchtssteine verursachen eine totale Schallauslöschung; je nach Steinart bildet deren Oberflächenecho keine scharfe Linie und eine regelmäßige Strukturierung. Diese rigiden Fremdkörper führen je nach Ileusstadium zu einer Verschmälerung oder Verdickung der Darmwand und oft auch zu einer Verwaschung der Darmwandschichtung. Textil und Bezoare verursachen keine abrupte Schallauslöschung, deshalb ist die Identifikation solcher Fremdkörper meist schwieriger und muss aufgrund der Darmwanddicke und -schichtung von kothaltigem Kolon differenziert werden. Die Schallwellen dringen einige Millimeter in Textil ein und werden nach und nach abgeschwächt, bis sie ganz verschwinden. Auch solche Fremdkörper führen in fortgeschrittenen Stadien meist zu einer Darmwandveränderung. Meist kann hier eine Wandverdickung und eine Verwaschung der Darmwandschichtung festgestellt werden. Charakteristisch ist auch der sonographische Längs- und Querschnitt einer Invagination, da durch den invaginierten und invaginierenden Teil ein Darmabschnitt entsteht, welcher viel zu viel Darmwandschichten aufweist.

Vergößerte, abgerundete, meist hypoechogene regionale Lymphknoten sind entweder Hinweise für eine Metastasierung oder für einen länger andauernden Prozess. Und freie Flüssigkeit und freies abdominales Gas, oft nur in geringer Menge und fokal im Bereich der Obstruktion nachweisbar, eröffnen den dringenden Verdacht einer Perforation. Aber auch ohne fokale Flüssigkeitsansammlung sollte beim Entdecken einer Fremdkörperobstruktion der chirurgische Eingriff unmittelbar eingeleitet werden, da eine Perforation bei bekannter Diagnose nicht in Kauf genommen werden darf.

Generell gilt für die bildgebende Ileusdiagnostik, was auch für die Diagnostik anderer Erkrankungen zutrifft: Einerseits existieren zuverlässigere und weniger zuverlässige Röntgen- und Ultraschallzeichen, welche eine Diagnose mehr oder weniger stützen, andererseits nimmt die Zuverlässigkeit der Diagnose mit zunehmender Anzahl positiver Befunde zu.

### **Der funktionelle Ileus**

Der funktionellen Ileus im Anschluss an einen längerdauernden Darmverschluss wurde bereits diskutiert. Auch andere Insulte wie Magendrehung, Volvulus, Infarkte von Mesenterialgefäßen, schwere Traumata, Intoxikationen, hochgradige Peritonitiden, gewisse Anästhetika und Medikamente, hochgradige Störungen des Allgemeinbefindens und Erkrankungen des vegetativen Nervensystems können zu einem funktionellen Ileus führen. Charakteristisch ist ein mehr oder weniger generalisiert dilatierter Magen-Darm-Trakt bei gleichzeitig fehlenden Peristaltikzeichen

(Segmentierung der Darmschlingen im Röntgenbild). In laterolateralen Aufnahmen am stehenden Patienten mit horizontalem Strahlengang können bei Patienten mit funktionellem Ileus zahlreiche horizontale Flüssigkeits-Gas-Grenzen festgestellt werden, welche sich in der Regel alle auf etwa gleicher Höhe befinden.

**Literatur**

1. O'Brien R, Barr F (2009): BSAVA Manual of Canine and Feline Abdominal Imaging. British Small Animal Veterinary Association.
2. Wallack ST (2003): The Handbook of Veterinary Contrast Radiography. San Diego Veterinary Imaging, Inc.
3. Thrall DE (2002): Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology. Saunders.

## Magen und Darm: Ultraschall – Verfahren der 2. Wahl?

**Ingmar Kiefer\*<sup>1</sup>, Claudia Haarstrick<sup>1</sup>, Peter Himmelsbach<sup>2</sup>, Eberhard Ludewig<sup>1</sup>,  
Michaele Alef<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Klinik für Kleintiere, Universität Leipzig; <sup>2</sup>Tierklinik am Hasenberg, Stuttgart

### Einleitung

In der Veterinärmedizin hat sich die Sonographie nach dem Röntgen und noch weit vor der Endoskopie zum zweitwichtigsten bildgebenden Verfahren der Magen-Darm-Diagnostik entwickelt. Beim Menschen hat sie die Röntgenologie bei den meisten Fragestellungen als Primärdiagnostikum sogar abgelöst. Dazu hat wesentlich die Entwicklung hochauflösender Sonden beigetragen. Mit diesen ist es möglich, echomorphologische Strukturanalysen des Magen-Darm-Trakts durchzuführen. Es stellt sich nun die Frage, ob in der Kleintiermedizin ein ähnlicher Verlauf zu erwarten ist oder ob es im Unterschied zum Menschen Gründe gibt, den üblichen Weg beizubehalten. Einzelne Veröffentlichungen beschreiben schon jetzt, dass die Aussagekraft der Sonographie bei der Ileusdiagnostik höher ist als die des Röntgens. Allerdings kann der Gastrointestinaltrakt nur segmental und nie vollständig kontinuierlich dargestellt werden, was für das Röntgen spricht. Zusätzlich kommt es gerade beim Ileus häufig zu massiven Aufgasungen des Darmes, welche die sonographische Diagnostik beeinträchtigt. Dauer der sonographischen Untersuchung und die Abhängigkeit ihrer Qualität von der Erfahrung des Untersuchers sind ebenfalls Gründe, die für eine initiale Röntgendiagnostik sprechen.

### Technische Anforderungen

Das Ultraschallgerät sollte eine gute Auflösung haben, 265 Graustufen differenzieren können und mit einem Konvexschallkopf (mindestens 5 MHz) ausgestattet sein. Aufgrund seiner Kristallanordnung hat der Konvexschallkopf bereits im Nahfeld eine gute Auflösung und der divergierende Schallkegel ermöglicht relativ einfach die Untersuchung der Organe im rippengestützten Anteil des Bauchraums sowie den Einblick in die Beckenhöhle. Ein Linearschallkopf mit einer höheren Frequenz gehört entgegen früherer Ausführungen heute zur Grundausstattung und ist für eine präzise Diagnostik, insbesondere bei kleinen Hund und Katzen, erforderlich. Sektorschallkopf und Mikrokonvexschallkopf sind aufgrund ihrer schlechten Auflösung im Nahfeld nur bedingt geeignet, auch wenn diese von der Qualität des Schallkopfs abhängt und mit entsprechenden Vorlaufstrecken gemindert werden kann.

### Untersuchungsablauf

Grundsätzlich sollte die Sonographie des Gastrointestinaltrakts in Rückenlage durchgeführt werden, zusätzlich sollte der Patient in beide Richtungen gekippt werden, damit der Untersucher einen möglichst großen Teil des Organsystems einsehen kann. Die Diagnostik am stehenden Hund ist in der Regel wenig sinnvoll und sollte die Ausnahme sein. Erfahrenen „Ultraschallern“ gelingt auch die Interpretation bei in Seitenlage befindlichen Hunden, die Durchführung der Untersuchung gestaltet

---

\* Kiefer@kleintierklinik.uni-leipzig.de

sich jedoch deutlich komplizierter als in Rücklage. Bei Fragestellungen, die den Magen-Darm-Kanal betreffen, ist es erforderlich, dass der gesamte Bauchraum segmental vollständig untersucht wird. Die benötigte Zeit bis alle Befunde erhoben sind, ist nicht zu unterschätzen, 30 Minuten ist ein realistischer Wert. Dem gegenüber sind 10–15 Minuten für die Röntgendiagnostik bis zur Diagnosestellung deutlich kürzer.

## Magen

Der Magen kann sich je nach Futter oder Füllungszustand verschieden darstellen, ohne dass pathologische Befunde vorliegen. Fast immer ist nur die ventrale Magenwand zu beurteilen, da der Magen mit Luft gefüllt ist. Ist der Magen vollständig leer, ordnen sich die Schleimhautfalten radiär symmetrisch an, wenngleich das Bild einer physiologischen Kokarde beim Hund selten und bei der Katze dagegen häufig zu sehen ist. Die Schleimhautfalten können sich auch parallel oder unsymmetrisch darstellen. Wurde kurze Zeit vorher Wasser aufgenommen, stellt sich der Magen flüssigkeitsgefüllt dar, ohne dass eine Entleerungsstörung vorliegt. Bestimmte Futtersorten, wie zum Beispiel Reis, können an ihrem charakteristischen Reflexmuster erkannt werden. Kennzeichen einer normalen Magenwand sind eine intakte Wandschichtung, erhaltene Elastizität (Peristaltik) sowie eine Wanddicke von maximal 5 mm (Hund 2–5, Katze 1,7–3,6).

Magennahe Stenosen führen zu einer mehr oder weniger konstanten Flüssigkeitsfüllung des Magens. Ursache hierfür können Fremdkörper, die den Pylorus vollständig oder partiell verschließen, aber auch Pylorusstenosen (tumoröse, entzündliche und hypertrophe Strikturen) sein. Selten führt auch ein paralytischer Ileus zu einem funktionellen Rückstau in den Magen. Liegt die Stenose über einen längeren Zeitraum vor, kommt es meist zur Sedimentation der festen Futterbestandteile. Der Pylorus ist im rechten kranialen Abdomen als nahezu kreisrundes reflexarmes Gebilde darstellbar. Bei einer Pylorusstenose kommt es zu einer extremen Verdickung einzelner Schichten, wodurch der Magenausgang an Größe zunimmt. Vom sonographischen Bild ist es nicht möglich, auf den Grund (Entzündung oder Neoplasie) zu schließen. Pylorusstenosen kommen meist bei Kleinrassen (Shi-Tzu, Pekinese usw.) vor und führen häufig zu einer hochgradigen Dilatation des Magens, die radiologisch gut nachweisbar ist.

Magentumoren kommen relativ selten vor. Je nach Art des Tumors können sie lokal erscheinen oder den gesamten Magen betreffen. Als Hinweis für eine Neoplasie wird der Verlust der physiologischen Schichtung angesehen. Allerdings kann diese bei einer hochgradigen Gastritis mit Nekrosen in den betroffenen Regionen ebenfalls verloren gehen. Kommt es neben dem Verlust der Schichtung noch zu einer Dickenzunahme und einer homogenen Abnahme der Echogenität, gibt es kaum noch Differenzialdiagnosen zu einer Neoplasie. Wie bei fast allen Veränderungen sollte der Befund mittels Feinnadelaspiration oder Biopsie gesichert werden.

Die Gastritis ist durch eine Dickenzunahme der Wand charakterisiert, wobei die Fünfschichtung des Organs erhalten bleibt. Je nach Ursache der Gastritis kommt es zu Kalziumeinlagerungen in die Magenwand. Diese sind besonders beim Vorliegen einer urämischen Gastritis ausgeprägt.

Da der Magen meist durch die Luftfüllung die Einsicht in große Teile des Organs unmöglich macht, ist die Darstellung von Fremdkörpern im Magen unsicher. Vorteilhaft im Vergleich zur Röntgenologie ist jedoch die Tatsache, dass alle Fremdkörper sonographisch dargestellt werden können. Bei der Suche nach gastralen Fremdkörpern muss berücksichtigt werden, dass häufig nur

die Oberfläche des Fremdkörpers darstellbar ist, da es zum Beispiel bei einem Tennisball durch die Luft im Inneren zu einem unvollständigen distalen Schallschatten kommt.

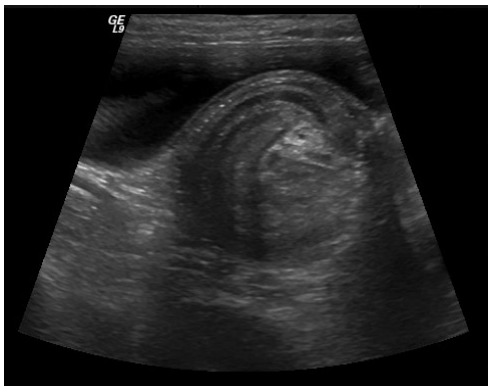
Beim Vergleich der Modalitäten Röntgen und Sonographie hat die Sonographie den Vorteil, dass sie insbesondere strukturelle Veränderungen der Wand besser als das Röntgen darstellen kann. Negativ bleibt jedoch, dass fast nie der gesamte Magen sicher beurteilt werden kann.

## Darm

Neben entzündlichen Veränderungen, Tumoren, Motilitätsstörungen und Fremdkörpern nimmt die Invagination eine Sonderstellung ein. Das Ultraschallbild einer Invagination ist eindeutig und sollte nicht übersehen werden. Im Querschnitt erscheinen die Darmschichten (mehr als die physiologischen 5) als konzentrische Kreise. Dieses Phänomen wird als Zielscheibenphänomen (Target-Phänomen) oder auch Zwiebelscheibenphänomen bezeichnet. Auch im Längsschnitt kann der Untersucher sich an der Anzahl der Schichten orientieren. Zeigt sich dieses pathognostische Bild, kann auf weitere Diagnostik verzichtet werden.

Ein Hinweis auf das Vorliegen eines Ileus sind prästenotisch dilatierte Darmschlingen mit deutlicher Refluxbewegung. Probleme bereiten dem „Ultraschaller“ intraluminale Fremdkörper, da sie nicht immer von Luft oder Kot unterschieden werden können. Besteht der Darmverschluss schon eine längere Zeit, findet der Untersucher eine reduzierte Peristaltik, ähnlich wie beim paralytischen Ileus, vor.

Auch bei einer Enteritis ist der Darm flüssigkeitsgefüllt. In diesem Falle ist meist jedoch der gesamte Darm betroffen, wodurch eine Abgrenzung zum Ileus möglich ist. Je nach Art einer entzündlichen Veränderung sind auch die sonographischen Befunde sehr variabel. Der häufigste Befund ist eine deutliche Dickenzunahme der Darmwand aufgrund einer Enteritis. Hierbei ist bei der Differenzierung zu anderen Erkrankungen darauf zu achten, dass bei einem entzündlichen Prozess die normale Wandstruktur erhalten bleibt und nur die einzelnen Schichten an Dicke zunehmen. Fakultativ zur Dickenzunahme können eine vermehrte Flüssigkeitsfüllung des Lumens sowie eine erhöhte Peristaltik sonographisch erfasst werden. Die Differenzierungen einzelner Darmerkrankungen, wie es in der Humanmedizin möglich ist (Morbus Crohn usw.), ist leider bei Hund und Katze in der Regel nicht möglich. Eine durch Perforation entstandene Peritonitis ist durch Verklebungen, verminderte Sichttiefe und eventuell freie Flüssigkeit zu erkennen.



**Abb. 1:**

Typisches Bild einer Invagination im Querschnitt. Die Invagination stellt sich hier dorsal der Blase als rundliches Gebilde mit konzentrischen Schichten dar. Im Zentrum ist als reflexreiches Parenchym etwas paramedian das invaginierte Gekröse sichtbar.

**Schlussfolgerung**

Beurteilt man die Aussagekraft der Modalitäten Sonographie und Röntgen, so erscheint im Magen-Darm-Trakt die Sonographie der Röntgenologie überlegen. Je nach Fragestellung differieren die diagnostische Sicherheit und die Untersuchungsdauer erheblich. Aus diesem Grund sollte beim Verdacht auf ein Ileusgeschehen (Ausnahme Invagination) immer eine Röntgenuntersuchung angefertigt werden, zum einen, weil das Nichterkennen mit erheblichen Folgen für den Patienten behaftet ist und zum anderen, weil Patient und Tierarzt Zeit sparen können. Sollte die Röntgenuntersuchung des Abdomens keine zweifelsfreie Diagnose erlauben, ist eine sonographische Untersuchung in jedem Fall indiziert.

**Literatur**

1. Kiefer I, Alef M, Himmelsbach P (2001): Die Exploration des Gastrointestinaltrakts (1) Kleintier konkret 4, 4, 18-22.
2. Kiefer I, Alef M, Himmelsbach P (2002): Die Exploration des Gastrointestinaltrakts (2). Kleintier konkret 5, 1, 22-27.
3. Köpke M, Grevel V, Kiefer I, Ludewig E, Alef M (2002): Pylorusstenose bei einem Shi Tzu. Ein Fallbericht. Tierärztl. Prax. 30 (K), 264-265, 286-289.
4. Fuchs S, Alef M, Kiefer I, Hammann B, Müller F, Ludewig E, Oechtering G (2005): Diagnostik von Neoplasien des Magens. Teil 1: Klinische Untersuchung, Röntgendiagnostik und Sonografie. Kleintier Konkret 8, 5, 8-12.
5. Fuchs S, Alef M, Kiefer I, Hammann B, Müller F, Ludewig E, Oechtering G (2005): Diagnostik von Neoplasien des Magens. Teil2: Endoskopische Untersuchung, Biopsie und Zytologie. Kleintier konkret 8, 6, 10-14.



## Pankreasdiagnostik – alte und neue Wege

**Beate Bosch\*, Ingmar Kiefer, Eberhard Ludewig, Claudia Haarstrick, Michaela Alef**

Klinik für Kleintiere, Universität Leipzig

### Einleitung

Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse werden von bildgebenden Diagnostikern als Herausforderung angesehen. Vor allem die Diagnostik bei der Katze ist aufgrund der Kleinheit des Objekts und der zusätzlich zur klinischen Symptomatik verzögerten Veränderungen schwierig.

Die Histologie von Pankreasbiopsien gilt nach wie vor als Goldstandard. Aber auch diese birgt Nachteile. Durch die unterschiedliche Lokalisation von Entzündungsherden wird eine Probenentnahme erschwert und somit kann es auch bei mehrmaliger Biopsieentnahme zu keiner eindeutigen Diagnose kommen. Ein zusätzlicher Nachteil dieser Methode ist die Invasivität. Aus diesem Grund gibt es vermehrt Bestrebungen die bildgebenden Möglichkeiten bei der Untersuchung des Pankreas zu verbessern.

### Röntgendiagnostik

Das physiologische Pankreas ist aufgrund der Größe und der ähnlichen Dichte zum umgebenden Gewebe nicht auf Röntgenaufnahmen darstellbar. Allerdings können sekundäre Veränderungen auf eine Pankreaserkrankung hinweisen. Entzündliche Pankreasveränderungen können durch eine fokale Peritonitis (beispielsweise durch eine schlechte Detailerkennbarkeit gekennzeichnet) mit oder ohne Masseneffekt im rechten kranialen Abdomen vermutet werden. Das angrenzende Duodenum descendens kann mit einer fokalen Gasfüllung und verdickter, gewellter Darmwand nach lateral verlagert sein (Dennis *et al.* 2005). Mineralisationen im Bereich des Pankreas sind selten, können aber auf eine chronische Pankreatitis, Neoplasie oder Fettgewebsnekrose hinweisen. Erschwert wird die Befunderhebung noch dadurch, dass ein normales Röntgenbild eine Erkrankung nicht ausschließt.

### Sonographie

Die sonographische Untersuchung ist nach wie vor der Standard für die Evaluation einer Pankreatitis. Der Erfolg der sonographischen Untersuchung ist von der Gerätetechnik abhängig. Schallköpfe mit einer Frequenz von mindestens 7,5 MHz sind eine Grundvoraussetzung für die zufriedenstellende Darstellung. Weiterhin hängt die Qualität der Untersuchung vom Patienten ab. Dieser sollte nüchtern sein und die Untersuchung sollte in jedem Fall vor einer Bariumstudie durchgeführt werden. Dieses verursacht ansonsten eine komplette distale Schallauslöschung (Dennis *et al.* 2005). Generell stellt die Sonographie Parenchymveränderungen mit einer sehr guten Ortsauflösung dar. Allerdings sind die zugrunde liegenden Pathologien schwierig voneinander zu differenzieren. So kann beispielsweise eine echoärmere, rundliche Struktur im Pankreasparenchym differenzialdiagnostisch durch eine Nekrose, einen Abszess, eine Neoplasie oder eine Einblutung

---

\* bosch@kleintierklinik.uni-leipzig.de

verursacht worden sein. Insofern ist es wichtig, sekundäre Veränderungen von angrenzenden Strukturen mit in die Interpretation einzubeziehen. Eine peripankreatische Verseifung des Gewebes liefert beispielsweise Hinweise auf eine hgr. Pankreatitis.

Der Magen, das Duodenum descendens und die rechte Niere werden als Orientierungspunkte benutzt. Der Linealschenkel liegt kaudal des Magens und kranial des Colon transversums.

Der Duodenalschenkel liegt dorsomedial des Duodenum descendens und ventral der rechten Niere (O'Brien & Barr 2009).

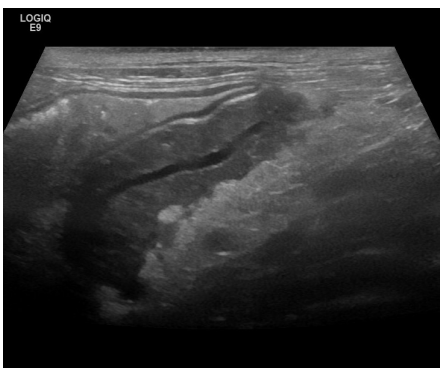
Das physiologische Pankreas ist unregelmäßig begrenzt und meist isoechogen zum umliegenden Gewebe und daher nur unter guten Schallbedingungen darstellbar. Die Pankreatikoduodenalvene, welche am rechten Pankreasschenkel verläuft, wie auch der Ductus pancreaticus (zentral im Pankreas) können zur Identifikation helfen.

Eine akute Pankreatitis kann sich durch eine Vergrößerung des Organs und eine Hypoechogenität zum umliegenden Gewebe (Ödem, Nekrose), peripankreatische Flüssigkeitsansammlungen und einen dilatierten Ductus pancreaticus auszeichnen. Leider können die Hinweise auch sehr dezent sein und vor allem bei Katzen korreliert der Schweregrad der Veränderungen häufig nicht mit der Klinik. Die Sensitivität der sonographischen, transabdominalen Pankreatisdiagnostik bei Katzen wird mit 11–88 % beschrieben (Schweighauser *et al.* 2009).

Bei einer hochgradigen Pankreatitis kann es zusätzlich noch zu einer lokalen oder generalisierten Peritonitis kommen. Dies stellt sich in Form von peripankreatischen Verseifungen (echoreiche peripankreatische Areale) oder freier Flüssigkeit (Aszites) dar. Eine chronische Pankreatitis ist meist durch ein vermehrt echoreiches Parenchym (Fibrose) gekennzeichnet. Diese sekundären Anzeichen bleiben sehr lange erhalten und häufig ist die Korrelation zur Klinik des Patienten gering.

Die Darstellbarkeit von Neoplasien des Pankreas (Insulinom, Adenokarzinom) gestaltet sich schwierig. Zum einen bedingt durch die häufig sehr kleinen Veränderungen, zum anderen durch Überlagerungen, die die Untersuchung erschweren.

Die kontrastmittelgestützte Sonographie bietet eine nichtinvasive Möglichkeit, die Pankreasdurchblutung darzustellen. Nicht perfundierte Areale werden beispielsweise durch eine Blutung oder Nekrose verursacht und geben somit Aufschluss über die Prognose. Der Nachteil der kontrastmittelgestützten Sonographie ist ähnlich der transabdominellen Sonographie, d.h. es sind nicht alle Teile des Pankreas komplett einsehbar. Nachteil dieser Methoden sind ebenfalls der hohe Geräteaufwand und die Kosten. Dennoch wird dieses wenig invasive Verfahren vermutlich auch in der Tiermedizin an Relevanz gewinnen.



**Abb. 1:** Darstellung einer hgr. Pankreatitis bei einer Siamkatze. An den gut gefüllten Magen (links) schließt sich das Pankreas an. Dieses erscheint reflexarm, subjektiv vergrößert und weist einen prominenten, zentral gelegenen Ductus pancreaticus auf. Das angrenzende Gewebe ist vermehrt echoreich, was auf einer peripankreatischen Verseifung des Fettgewebes beruht.

### Endosonographie

Die Endosonographie ist ein relativ neues bildgebendes Untersuchungsverfahren, welches die wenig invasive Technik der Endoskopie mit der hochauflösenden Sonographie verbindet. Ein Endoskop, welches an seiner Spitze sowohl mit einer Optik als auch mit einer Ultraschallsonde versehen ist, wird direkt auf innere Oberflächen (Magen, Darm) aufgebracht und ermöglicht die überlagerungsfreie Darstellung von zentral lokalisierten Organen.

In der Humanmedizin wird diesem Verfahren eine höhere Sensitivität bei der Diagnostik von Pankreaserkrankungen als bei der herkömmlichen Sonographie und der CT zugesprochen. Bisher ist diese Technik in der Tiermedizin noch nicht weit verbreitet. Bei der Endosonographie von Hunden berichten einige Autoren über eine sehr gute Identifizierung des linken Pankreasschenkels und des Pankreaskörpers. Diese Regionen können im Vergleich zur transabdominellen Untersuchung besser eingesehen werden. Der distale Anteil des rechten Pankreasschenkels ist aufgrund der physiologischen Separation vom Duodenum erschwert einsehbar (Gaschen *et al.* 2007).

Da die Pankreatitisiagnostik vor allem bei Katzen noch verbesserungswürdig ist, besteht die Hoffnung mit einer endosonographischen Darstellung einen besseren Erfolg zu erzielen. Bei einer Untersuchung an 6 Katzen wurde zwar eine verbesserte Darstellbarkeit der Pankreasgrenzen und des Parenchyms im Vergleich mit der transabdominellen Sonographie festgestellt, jedoch keine Verbesserung bei der Diagnosestellung der Pankreatitis (Schweighauser *et al.* 2009).

### Computertomographie

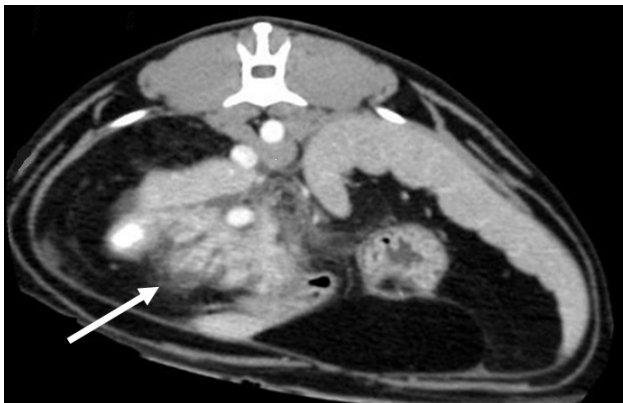
In der Humanmedizin deckt die CT das breiteste Spektrum in der Diagnostik von Pankreasveränderungen ab (Prokop *et al.* 2007). Indikationen reichen von Tumordiagnostik (Differenzierung exokriner und endokriner Neoplasien, Staging) über posttraumatische Veränderungen (Pankreasruptur, Pankreatitis) bis hin zur Pankreatitisiagnostik (Differenzierung exsudativer von nekrotischer Form, Abszeßnachweis).

Das Pankreas ist in der CT, im Gegensatz zu den bisher aufgeführten Modalitäten, vollständig darstellbar. In der Nativuntersuchung können Organvergrößerungen und Läsionen, die sich durch Erhabenheiten oder eine zum restlichen Parenchym veränderte Dichte auszeichnen, erkannt werden. Auch Veränderungen in der Peripherie des Organs liefern Hinweise auf eine Erkrankung. Iso- bis hypodenses, dem Pankreas anliegendes Mesenterium weist auf eine lokale Peritonitis, ein dezenter Aszites auf eine sekundäre Peritonitis hin.

Zur Differenzierung von Veränderungen ist die Applikation von Kontrastmittel notwendig. Dies bietet vor allem Vorteile bei der Darstellung von Pankreasnekrosen und Abszessen, welche deutlich Kontrastmittel aussparen. Auch Neoplasien können durch unterschiedliche Kontrastmittelanreicherungen differenziert werden. Ein endokrin aktiver Inselzelltumor ist meist hypervaskularisiert, während ein Adenokarzinom als hypovaskularisiert beschrieben wird und Kontrastmittel ausspart (Iseri *et al.* 2007). Ein zusätzlicher Vorteil des Kontrastmittel-CT ist die Darstellung der Leber und der angrenzenden Lymphknoten in einem Untersuchungsgang und somit die Aussage über mögliche Metastasen.



**Abb. 2:** Darstellung eines Insulinoms (Pfeil) bei einem Hund im Koronarschnitt des Abdomens. Die Aufnahme erfolgte kurz nach intravenöser Kontrastmittelgabe. Die Struktur links im Bild ist das Duodenum, ihm anhaftend ist das Pankreas dargestellt, aus welchem eine ca. 1 cm große, hyperdense und somit hypervaskularisierte Struktur hervorgeht.



**Abb. 3:** Axiales Schnittbild auf Höhe des Pankreas (Pfeil) bei einer Katze. Das Pankreas ist vergrößert und die Begrenzung zum angrenzenden Gewebe verwaschen mit Schlierenbildung. Es handelt sich hierbei um eine hgr. Pankreatitis mit lokaler Peritonitis.

### Ausblick

Als weitere diagnostische Modalitäten sind die Magnetresonanztomographie oder die Szintigraphie zu erwähnen. Auch wenn die Kernspintomographie in der Humanmedizin flächendeckend zur Diagnostik von Pankreaserkrankungen eingesetzt wird, so ist die Verfügbarkeit im tiermedizinischen Bereich zum jetzigen Zeitpunkt vergleichsweise gering. Dieses Verfahren kann nur in Narkose angewandt werden und beinhaltet einen erheblichen Zeitaufwand. Problematisch ist die atembedingte Bewegung des Abdomens, welche nur mit einem höheren Geräteaufwand zu triggern ist. Ein entscheidender Nachteil ist die Kostenintensität.

Die Szintigraphie wurde bei der Pankreatitisdarstellung bei Katzen und Insulinomdarstellung bei Hunden beschrieben (Brien & Barr 2009; Lester 1999). Nachteil dieser Methode ist sicherlich der enorme Geräteaufwand und die im Vergleich zu anderen Modalitäten geringe zusätzliche bildgeberische Information.

### Zusammenfassung

Die Sonographie ist nach wie vor das initiale Untersuchungsverfahren bei der Diagnostik von Pankreaserkrankungen. Für die weiterführende Diagnostik (zur Differenzierung von Vorbefunden) eignet sich die Computertomographie.

**Literatur**

1. Dennis R, Kirberger RM, Wrigley RH, Barr FJ (2005): Small Animal Radiological Differential Diagnosis; Saunders.
2. Gaschen L, Kirchner P, Wolfram K (2007): Endoscopic ultrasound of the canine abdomen Veterinary Radiology and Ultrasound 48, 338-34.
3. Iseri T, Yamada K, Chijiwa K, *et al.* (2007): Dynamic computed tomography of the pancreas in normal dogs and in a dog with pancreatic insulinoma Veterinary Radiology and Ultrasound 48, 328-33.
4. Lester NV, Newell SM, Lanz OI (1999): Scintigraphic diagnosis of insulinoma in a dog Veterinary Radiology and Ultrasound 40, 174-17.
5. O'Brien R, Barr F (2009): BSAVA Manual of Canine and Feline Abdominal Imaging, BSAV.
6. Prokop M, Galanski M, Schaefer-Prokop C, Van der Molen AJ (2007): Ganzkörper-Computertomographie, Thieme C.
7. Schweighauser A, Gaschen F, Steiner J, *et al.* (2009): Evaluation of endosonography as a new diagnostic tool for feline pancreatitis. Journal of Feline Medicine and Surgery 11, 492-498.

## Leberdiagnostik mit Ultraschall – aktueller Stand

**Ingmar Kiefer\*, Beate Bosch, Claudia Haarstrick, Antje Hause, Michaele Alef**

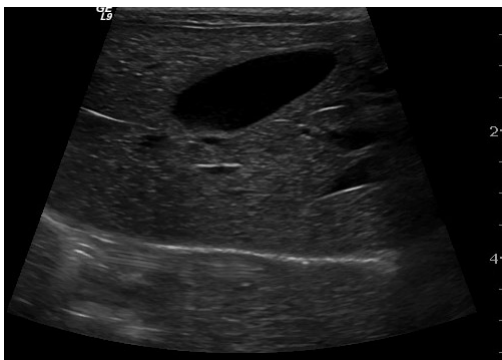
Klinik für Kleintiere, Universität Leipzig

### Einleitung

Die Sonographie ist seit vielen Jahren ein fester Bestandteil der Leberdiagnostik. Besser als mit jedem anderen Verfahren gelingt es mit dem Ultraschall strukturelle Veränderungen der Leber zu erkennen. Die Qualität der Systeme hat sich in den letzten 5 Jahren noch einmal erheblich verbessert. Durch die Integration digitaler Kodierungstechniken in die sonographische Diagnostik ist es möglich, mit hohen Frequenzen die Leber zu untersuchen und bereits kleinste Abweichungen in der Organstruktur zu erfassen. Im Moment besitzt die Sonographie die beste Ortsauflösung von allen in der Routinediagnostik zur Verfügung stehenden Modalitäten. Was zunächst uneingeschränkt positiv klingt (hohe Auflösung), bringt jedoch auch Probleme mit sich. Während vor 10 Jahren auch sehr gute Untersucher mitunter einzelne lokale Veränderungen übersehen haben, weil die Ortsauflösung (durch eine zu kleine Größe oder durch zu geringen Kontrast zum umliegenden Gewebe) nicht ausreichte, sind wir jetzt in der Situation, dass bereits kleinste Veränderungen erkannt werden, diese aber nicht immer korrekt interpretiert werden. Weiterhin stellen die Diagnostik von Mikrometastasen und die Beurteilung von diffusen Veränderungen den Diagnostiker vor Herausforderungen.

### Physiologische Befunde

Das normale Leberparenchym ist von mittlerer Echogenität. Das Lebergewebe erscheint im Unterschied zum Hund bei der Katze etwas grobkörniger und dezent inhomogen, so dass eine sehr homogene Leber bei der Katze bereits als Hinweis auf eine pathologische Veränderung gewertet werden kann. Ob das Organ eine physiologische Echogenität besitzt, kann durch den Vergleich mit anderen Organen eruiert werden. Physiologisch ist die Leber reflexärmer als die Milz und besitzt die gleiche Echogenität wie die rechte Nierenrinde. Aufgrund der Dämpfung der Schallwellen im Gewebe ist zu beachten, dass der Vergleich der Echotextur in derselben Tiefe zu erfolgen hat und dass die Geräteeinstellungen nicht verändert werden.



**Abb. 1:**

Physiologische Leber eines Rottweilerwelpen im Querschnitt. Zentral dargestellt die Gallenblase. Das Parenchym ist homogen, weist eine mittlere Echogenität auf. Die reflexreiche Linie am Rand der Gefäße (Uferbefestigung) identifiziert die Gefäße als Portalvenen.

---

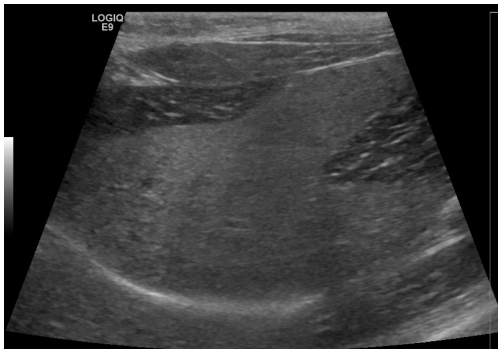
\* Kiefer@kleintierklinik.uni-leipzig.de

Leberarterien sind im B-Bild nicht zu erkennen. Lebervenen besitzen im Unterschied zu den Portalvenen keine Uferbefestigung (reflexreiche Abgrenzung zum umliegenden Gewebe) und sind dadurch in der Regel gut von diesen zu unterscheiden.

Physiologische Gallengänge sind nicht sichtbar. Gestaute Gallengänge sind ohne den Einsatz von Doppler-Techniken nur schwer von Gefäßen abgrenzbar. Die Gallenblase der Katze stellt sich häufig septiert dar (Unterschied zum Hund). Der Inhalt ist in der Regel reflexlos, Gallenblasensludge kommt fast ausschließlich beim Hund vor. Aufgrund der geringen akustischen Impedanz der Gallenflüssigkeit findet der Untersucher distal der Gallenblase eine deutliche distale Schallverstärkung.

### Pathologische Befunde

Wenn der Lipidgehalt des Leberparenchyms über 5 % des Lebergewichts steigt, spricht man von einer Fettleber. Ab 10 % Leberzellverfettung ist dieses sonographisch als diffuse Zunahme der Helligkeit zu erkennen. Auch erscheint das Gewebe homogener, feinkörnig und subjektiv sind weniger Gefäße sichtbar. Problematisch ist die Differenzierung zur Steroidhepatopathie, deren sonographisches Bild identisch ist. Zusätzlich kann bei einer zu hoch eingestellten Gesamtverstärkung dem Untersucher eine Fettleber vorgetäuscht werden; die Einstellung sollte stets an anderen abdominalen Organen (in erster Linie Milz) kontrolliert werden. Zur Diagnosesicherung ist eine Feinnadelaspiration mit anschließender zytologischer Untersuchung erforderlich.



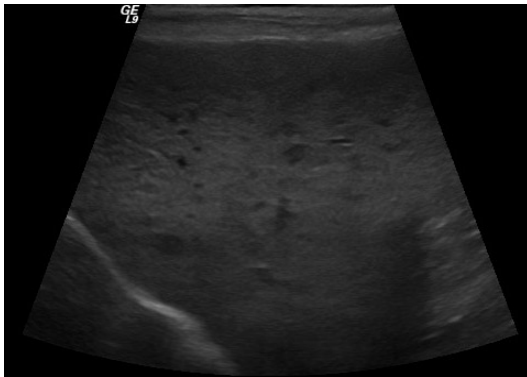
**Abb. 2:**

Leber einer 6 Jahre alten adipösen Katze:

Die Leber grenzt sich als reflexreiche, vergleichsweise homogene Masse von dem umliegenden Fettgewebe ab. Auch die nur dezent darstellbaren Gefäße sprechen für das Vorliegen einer Fettleber.

Problematischer als der sonographische Nachweis der Fettleber ist die Diagnostik einer chronischen Hepatitis. Sie ist definiert als eine persistierende Entzündung (länger als 6 Monate) unterschiedlicher Ätiologie. Sonographisch obligate spezifische Veränderungen gibt es keine. Fakultativ können stumpfe, abgerundete Leberländer, unregelmäßige Leberoberflächen sowie ein echoreiches und inhomogenes Leberparenchym auftreten. Neben der obligaten Labordiagnostik gilt die Leberbiopsie als Goldstandard zur Diagnosesicherung. Bei einer Leberzirrhose, die als chronischer, irreversibler fein- oder grobknotiger Umbau der Leber durch Nekrose, Entzündung und Regeneration unter Bildung von Bindegewebssepten definiert ist, ist die Abgrenzung zur tumorösen Entartung mittels konventioneller Sonographie nicht möglich. Es kommt erst im Endstadium zur deutlichen Leberschrumpfung, initial beginnt die Erkrankung meist mit einer Hepatomegalie. Die Organoberfläche kann fein- oder grobhöckrig sein. Zielführend können Aszites und eine Stauung der V. portae sein. Stehen dem Untersucher Dopplerverfahren zur Verfügung, sind die veränderten

Flussmuster eine wichtige Informationsquelle. Auch bei der Leberzirrhose gilt die Leberbiopsie als Goldstandard zur Diagnosesicherung. Leider stellt ein Aszites eine relative Kontraindikation für eine Leberbiopsie dar. Zusätzlich haben Tiere mit einer Leberzirrhose aufgrund der eingeschränkten Leberfunktion mitunter erhebliche Gerinnungsstörungen. Der Untersucher muss eine Nutzen-Risiko-Analyse durchführen und ggf. die Biopsie trotz erhöhtem Risiko entnehmen. Dies bedarf aber der vorhergehenden Information des Besitzers über die erhöhte Blutungsneigung. Die sonographische Abgrenzung von Speicherkrankheiten ist aufgrund von fehlenden spezifischen Ultraschallkriterien nicht möglich. Obwohl sie beim Tier nur sehr selten vorkommen, sollten sie bei einzelnen Rassen (Bedlington Terrier, Retriever) beachtet werden. Die Diagnose wird nach Biopsieentnahme gestellt. Ergänzend können CT und MRT bei bestimmten Speicherkrankheiten (Kupfer) eingesetzt werden.



**Abb. 3:**

Die Leber des 9 Jahre alten Dackels ist diffus mit relativ gut abgrenzbaren reflexarmen Herden durchsetzt. Eine Differenzierung der Veränderungen ist im B-Bild nicht sicher möglich. Vorbericht und Alter des Tieres lassen Regenerationsprozesse vermuten. Neben einer durchaus sinnvollen Biopsie kann das Organ im Follow-up kontrolliert werden. Histologisch wurden in diesem Fall Regenerationsprozesse nachgewiesen.

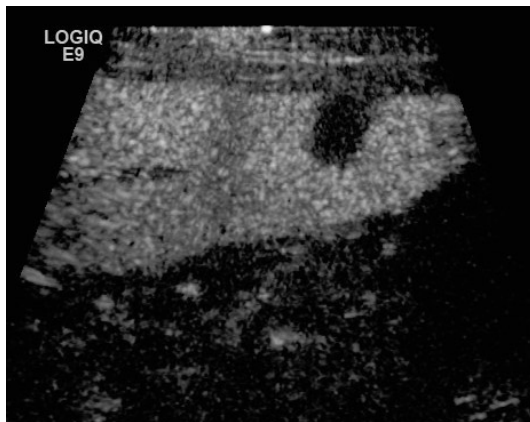
Die Sensitivität der Sonographie für das Erkennen fokaler Leberveränderungen ist unübertroffen. Während Zysten eindeutig ohne weitere Hilfsmittel diagnostiziert werden können, gilt das für die meisten anderen Veränderungen nicht. Bei bereits vorab diagnostiziertem malignem Primärtumor besitzt die Sonographie auch eine hohe Spezifität. Die Unterscheidung multipler fokaler Neoplasien zu Regenerationsprozessen ist eine Herausforderung, die erfahrene Diagnostiker häufig erfolgreich mit Intuition und Erfahrung meistern, trotzdem ist auch für diese die Situation unbefriedigend. Auch dass in der Leber diagnostizierte reflexreiche Herde häufiger malignen Ursprungs sind als reflexarme, löst das Problem nur unzureichend. Die Unterscheidung von Leberabszessen zu Neoplasien mit nekrotischen Arealen gelingt meist nur dann, wenn der Patient die entsprechenden Symptome zeigt und der Untersucher diese Befunde mit in seine Bewertung einfließen lässt.

### Schlussfolgerung

Überspitzt formuliert hat die Verbesserung der Bildqualität im Bezug auf die sonographische Leberdiagnostik mehr Fragestellungen aufgeworfen als Probleme gelöst. Diese Beurteilung würde aber der Situation nicht gerecht werden. Tatsächlich wird die Diagnostik verbessert, weil die Veränderungen bereits in sehr frühen Stadien festgestellt werden können. Dies gilt sowohl für diffuse als auch für fokale Veränderungen. Der Tierarzt hat so die Möglichkeit früher zu reagieren und damit den Behandlungserfolg zu verbessern. Es ist nicht zu erwarten, dass die Differenzierung von morphologischen Veränderungen durch die klassische B-Bild-Sonographie weiter verbessert werden kann, auch wenn sich die Bildqualität noch verbessern sollte. Die Kleintiermedizin ist bei der



sonographischen Diagnostik an dem Punkt angelangt, wo sie sich neuer Untersuchungsmethoden bedienen muss, um die Diagnostik zu verfeinern. Dazu gehört in erster Linie der Einsatz der Dopplersonographie, um Veränderungen der Gefäßarchitektur zu beurteilen. Anhand des Gefäßverlaufs ist es teilweise möglich neoplastische Veränderungen von degenerativen Veränderungen zu unterscheiden. Mittelfristig werden auch die Ultraschallkontrastmittel in der Routinediagnostik spezialisierter Kliniken Einzug halten. Es ist zu vermuten, dass sich die Ergebnisse humanmedizinischer Studien auf den Hund übertragen lassen. Langfristig wird es durch den Einsatz von Kontrastmittel möglich sein, eine Aussage über Art und Dignität einer Veränderung zu machen. Bis es soweit ist, werden Feinnadelaspiration und Biopsien aus der Leberdiagnostik nicht wegzudenken sein. Die Diagnostik von Mikrometastasen durch die Bestimmung der hepatischen Transitzeit wird beim Menschen erfolgreich eingesetzt. Erste Untersuchungen beim Hund (Ermittlung der physiologischen Zeit beim gesunden Hund) lassen vermuten, dass diese Methode auch eingesetzt werden kann.



**Abb. 4:**

Darstellung einer Lebermetastase nach Applikation eines Ultraschallkontrastmittels. Die reflexarme Veränderung konnte in der Nativsonographie nicht klassifiziert werden. Erst durch das An- und Abflutungsverhalten des Kontrastmittels konnte die Veränderung als Neoplasie identifiziert werden (Histologie: Mastzelltumor).

## Literatur

1. Kiefer I, Bosche B, Oechtering G, Alef M (2007): Neoplasiediagnostik der Leber – Vergleich native Sonographie zur Kontrastmittel-unterstützten Multiphasen-CT. *Ultraschall in der Medizin* 28, S. 62.
2. Kiefer I, Hause A, Oechtering G, Alef M (2007): Hepatische Transitzeit des Signalverstärkers Sonovue beim Hund. *Ultraschall in der Medizin* 28, S63.

## Leberdiagnostik in der Computertomographie – was kommt dabei heraus?

**Beate Bosch\*, Ingmar Kiefer, Eberhard Ludewig, Claudia Haarstrick, Michael Alef**

Klinik für Kleintiere, Universität Leipzig

### Einleitung

In Hinblick auf die fortschreitende Verbreitung von Computertomographen in tiermedizinischen Praxen gewinnt auch die Darstellung der abdominalen Organe und insbesondere der Leber in der CT immer mehr an Relevanz. Im Vergleich zu anderen bildgebenden Modalitäten bietet die Computertomographie bei bestimmten Fragestellungen einen Informationszugewinn. Vor allem Areale, die in der Sonographie nur schwierig zugänglich sind, können hier überlagerungsfrei dargestellt werden. Zusätzlich können die diagnostischen Möglichkeiten der Differenzierung von Läsionen durch eine Kontrastmittelgabe noch um ein Vielfaches erhöht werden. Ein großer Nachteil bei der Untersuchung stellt die Notwendigkeit der Narkose dar, die aber in Hinblick auf das Ergebnis oft gerechtfertigt erscheint und häufig auch für andere Interventionen, wie z.B. die Entnahme einer Leberbiopsie, genutzt wird.

### Computertomographie der Leber

Bei der nativen Untersuchung der Leber können Veränderungen nachgewiesen werden, welche sich vom angrenzenden Leberparenchym durch eine andere Gewebedichte oder eine Erhabenheit über die Organgrenze auszeichnen. Dichteveränderungen im Leberparenchym sowie im Gallengangssystem sind nur auf Nativbildern beurteilbar.

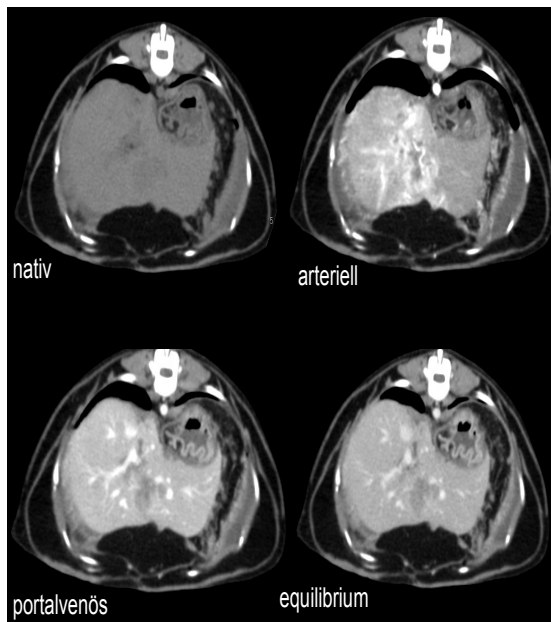
Durch den portalvenösen Kreislauf nimmt die Leber eine Sonderstellung ein. Etwa 80 % der Blutversorgung der Leber erfolgt über die Portalvene. Diese Besonderheit macht man sich bei der Differenzierung von Leberveränderungen nach Kontrastmittelgabe zunutze. Da Neoplasien eine vom restlichen Lebergewebe abweichende Blutversorgung aufweisen, können diese nach Kontrastmittelgabe durch ein abweichendes Kontrastmittelverhalten veranschaulicht und auch häufig differenziert werden. Mit Ausnahme der Randzone einiger Läsionen haben nur lebereigene Tumoren (bspw. ein hochdifferenziertes hepatozelluläres Karzinom) eine portalvenöse Blutversorgung.

Nach intravenöser Kontrastmittelgabe in eine periphere Vene (bspw. V. cephalica antebrachii) wird das mit Kontrastmittel angereicherte Blut im rechten Vorhof durchmischt und anschließend in den Lungenkreislauf abgegeben. Nach Passage des Lungenkreislaufs gelangt dieses Blut in die Aorta abdominalis. Kurz darauf erscheint Kontrastmittel in den Leberarterien. Es wird von der arteriellen Phase gesprochen. Nach etwa 10–30 Sekunden wird die portalvenöse Phase durchlaufen (das Kontrastmittel ist in den Portalvenen angekommen). Wenn das Kontrastmittel homogen in allen Gefäßen verteilt ist, spricht man von der Equilibriumsphase. Diese bietet kaum diagnostische Vorteile im Vergleich zur nativen Phase.

In den folgenden Abbildungen sind alle 4 Phasen zum Vergleich der Läsionen und des Anreicherungsverhaltens in axialen Schnittbildern auf jeweils gleicher Höhe abgebildet.

---

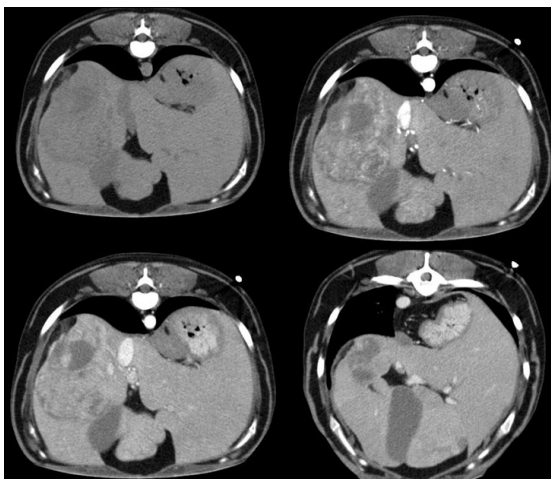
\* bosch@kleintierklinik.uni-leipzig.de



**Abb. 1:** Darstellung der verschiedenen Kontrastmittelphasen der Leber anhand eines Karzinoms. Axialschnitt auf Höhe der Leber. Links oben ist ein Nativbild. Die Läsion im Lebergewebe stellt sich als hypodense, schlecht abgegrenzte Struktur dar. Kurz nach peripherer intra-venöser Kontrastmittelgabe reichern die Leberarterien Kontrastmittel an und die soeben beschriebene Struktur zeigt eine arterielle Hypervaskularisation. Im nächsten Scan, einige Sekunde später, ist das Kontrastmittel in der V. portae angekommen. Das Leberparenchym erscheint insgesamt hyperdenser und die verdächtige Struktur spart Kontrastmittel aus. Das letzte Bild zeigt die Equilibriumsphase, in der das Kontrastmittel homogen in allen Gefäßen verteilt ist.

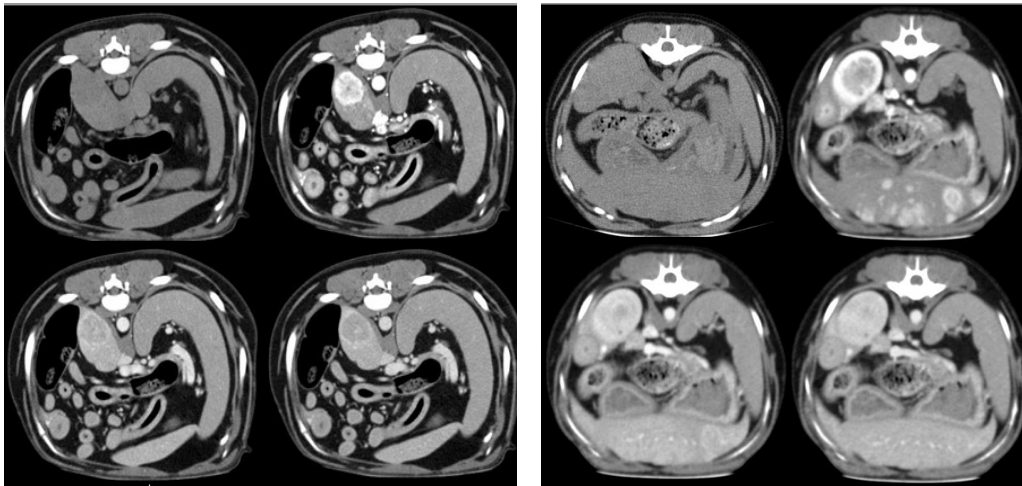
## Bildbeispiele

### 1. Hepatozelluläres Karzinom



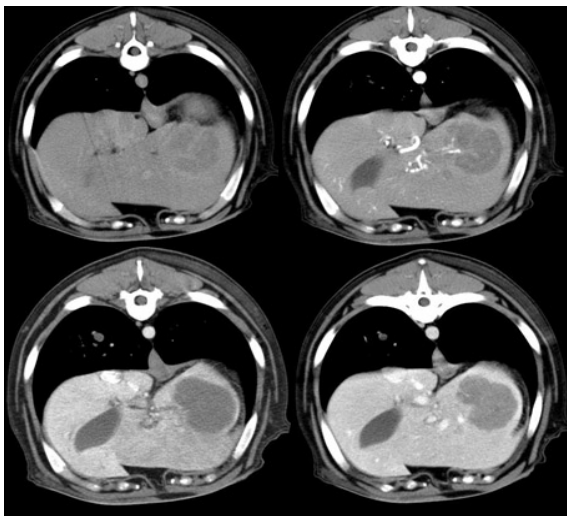
**Abb. 2:** Darstellung eines hepatozellulären Karzinoms. Im Nativbild lässt sich eine heterogene, hypodense, runde, teilweise zystische Struktur darstellen. Diese erscheint nach KM-Gabe arteriell hypervaskularisiert. In der portalvenösen Phase ist eine Durchblutung, ähnlich dem unveränderten Lebergewebe, zu beobachten. Dies lässt den Rückschluss zu, dass es sich vermutlich um einen lebereigenen Tumor handelt. Die hypodensen Areale können differenzial-diagnostisch Einblutungen oder Nekrosezonen sein. Es erfolgte eine palliative Leberlappenresektion.

## 2. Metastase eines neuroendokrinen Tumors/Insulinom



**Abb. 3:** Axiale Schnittbilder der Leber mit Metastasen eines Insulinoms. Tumore des neuroendokrinen Systems werden als arteriell hypervaskularisiert beschrieben. In der portalvenösen Phase sparen sie KM aus, da es kaum eine funktionelle Durchblutung gibt. Im linken Bild (rechts dorsal) ist eine solitäre Metastase dargestellt, im rechten Bild multiple Metastasen. Aufgrund des zusätzlichen Befunds eines Insulinoms ist die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung zu vermuten.

## 3. Maligne Histiozytose



**Abb. 4:** Die Läsion im linken Leberlappen erscheint in allen Phasen hypodens zum umliegenden Gewebe. Eine arterielle und portalvenöse Hypovaskularisation wird sowohl bei Lymphomen als auch bei der malignen Histiocytose beschrieben. Eine portalvenöse Hypovaskularisation ist dennoch in jedem Fall als potentiell maligne anzusehen. Bei dem Patienten handelt es sich um einen 8 Jahre alten Berner Sennenhund. Die pathohistologische Diagnose lautet maligne Histiocytose mit wenig differenzierten Zellen.

#### 4. Portosystemischer Shunt



**Abb. 5:** Dreidimensionale Rekonstruktion einer Angiographie eines portokavalen Shunts bei einem Mops. Oben im Bild ist das Herz, aus dem die prominente V. cava hervorgeht. Das stark geschlängelte Gefäß stellt die V. portae dar, die direkt in die V. cava mündet. Die Nieren sind bds. unten im Bild zu sehen. Die graue, unregelmäßig begrenzte Struktur zwischen Nieren und Herz ist die Leber, welche infolge der Gefäßpathologie nur sehr gering verändert ist. Die Aorta ist die schmale, gerade verlaufende Struktur in der rechten Bildhälfte. Das Tier wurde chirurgisch mit einem Amyloidkonstriktor versorgt.

#### **Zusammenfassung**

Die Computertomographie ist eine sehr gute diagnostische Modalität, Veränderungen an der Leber darzustellen. Die Vorteile sind vielfältig. Das gesamte Organ wird überlagerungsfrei dargestellt. Zur besseren Übersicht ermöglichen technische Feinheiten eine dreidimensionale Rekonstruktion oder Reformationen in anderen Schnittebenen.

Nach Kontrastmittelgabe können Läsionen detektiert werden und aufgrund ihres Anreicherungsverhaltens differenziert werden. Angiographien ermöglichen eine Übersicht über die Gefäßstruktur. Mit der kontrastgestützten CT steht dem Untersucher ein Verfahren mit einer ausgesprochen geringen Invasivität und niedrigem Zeitaufwand zur Verfügung.

#### **Literatur**

1. Prokop M, Galanski M, Schaefer-Prokop C, Van der Molen AJ (2007): Ganzkörper-Computertomographie, Thieme.
2. Bosch B, Kiefer I, Oechtering G, Alef M (2008): Computertomographie – häufig unterschätzt, selten überschätzt, kleintier.konkret (3: 28-34).

## Wirbelsäulendiagnostik – ohne Schnittbildverfahren noch möglich?

**Thomas Flegel\***

Klinik für Kleintiere, Universität Leipzig

In den ersten Jahrzehnten der Kleintierneurologie wurden Wirbelsäulenerkrankungen ausschließlich unter Nutzung von Röntgen mit und ohne Kontrastmittel diagnostisch aufgearbeitet. In den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts fand dann langsam die Computertomographie und seit der Jahrtausendwende zunehmend auch die MRT Verwendung in der Tiermedizin. Diese Entwicklung gipfelt derzeit in der immer öfter geäußerten Aussage, dass die Zeit der traditionellen Röntgenologie zur Diagnostik von Wirbelsäulenerkrankungen abgelaufen ist. Als Argumente werden im Wesentlichen angeführt, dass die Schnittbildverfahren Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) nicht invasiv sind und sie durch die Darstellung des Objekts in mehreren Ebenen bzw. durch die Errechnung eines dreidimensionalen Bildes der konventionellen Radiologie deutlich überlegen sind. Wenngleich diese Argumente nicht von der Hand zu weisen sind, so repräsentieren sie dennoch eine sehr einseitige Darstellung der Problematik. Es soll hier versucht werden, ein differenziertes Bild der Diagnostik von Wirbelsäulenerkrankungen ohne Schnittbildverfahren zu zeichnen.

### **Röntgen der Wirbelsäule mit und ohne Kontrastmittel**

Traditionell bemüht sich das Röntgen mit Kontrastmittel (Myelographie) folgende Fragen im Zusammenhang mit einer Wirbelsäulenläsion zu beantworten:

1. Lokalisieren der Läsion entlang der Wirbelsäule
2. Lokalisieren der Läsion in Relation zum Rückenmarksquerschnitt

In ca. 80 % der Fälle (bezogen auf die Anzahl der vorgestellten Patienten, nicht in Bezug auf die Zahl der möglichen Differenzialdiagnosen) wird die Myelographie dieser Anforderung gerecht. Die Lokalisation einer Läsion entlang der Wirbelsäule ist entscheidend für ein mögliches chirurgisches Eingreifen, während die Lage einer Läsion in Relation zum Rückenmarkquerschnitt sich auf die möglichen Differenzialdiagnosen auswirkt. Letztere lassen sich wie folgt gruppieren:

- extradural: Diskopathie, Blutung, Diskospondylitis, Neoplasien, Lymphom (Katze)
- intradural-extramedullär: Nervenwurzeltumor, Meningiom, Nephroblastom, Lymphom (Hund), intraduraler Bandscheibenvorfall, intradurale Blutung
- intradural-intramedullär: Faserknorpelembolie, Typ-III-Diskopathie, Neoplasie, Myelitis, Blutung

Es ist jedoch durch die Myelographie oft nicht möglich, eine eindeutige ätiologische Diagnose zu stellen. Vielmehr wird die Läsion in eine der 3 zuvor genannten Kategorien eingeordnet und gemeinsam mit Signalement, Anamnese und neurologischer Untersuchung interpretiert.

---

\* flegel@kleintierklinik.uni-leipzig.de

**Vorteile der Myelographie**

1. Die Myelographie erlaubt eine schnelle Darstellung der gesamten Wirbelsäule, was in der MRT nicht möglich ist oder zumindest einen erheblich Zeitaufwand erfordern würden, da immer nur einzelne Abschnitte gescannt werden können.
2. Die Myelographie besitzt eine Sensitivität (83,6 %) in der Diagnostik von Bandscheibenvorfällen, die der Sensitivität einer nativen Computertomographie (81,8 %) entspricht (Israel *et al.* 2009).
3. Die Myelographie erlaubt bei Kompressionen des Rückenmarks eine gute Differenzierung zwischen chronischen und akuten Läsionen – eine Unterscheidung mit erheblicher klinischer Relevanz, wenn mehrere Läsionen gleichzeitig vorliegen. Bei einer akuten Läsion kommt es in der Regel zu einer deutlichen Ausdünnung oder dem kompletten Verlust der Kontrastmittelsäulen, während chronische Erkrankungen, die eine Rückenmarkskompression gleichen Ausmaßes verursachen, einen sichtbaren Kontrastmitteling um das Rückenmark aufrechterhalten. Dieser Effekt kommt zustande, da das chronisch komprimierte Rückenmark atrophiert und daher wieder Raum für den Liquor und somit das subarachnoidale Kontrastmittel lässt. In der MRT kann eine Unterscheidung zwischen akut und chronisch oft anhand der Signaländerung im Rückenmark getroffen werden, die CT dagegen ist ohne zusätzliche subarachnoidale Kontrastmittelgabe (Myelo-CT) dazu nicht in der Lage.
4. Das Röntgen erlaubt die Anfertigung dynamischer Aufnahmen unter Streckung, Beugung und Zug. Dies ist insbesondere bei großen Hunden mit Erkrankungen der unteren Halswirbelsäule im Rahmen des Komplexes der Caudalen Cervikalen Spondylomyelopathie (CCSM oder Wobbler), bei kleinen Hunden mit dem Verdacht einer atlantoaxialen Instabilität und bei Patienten mit vermuteten oder bekannten Wirbelfrakturen/Luxationen für die Entscheidung über das chirurgische Vorgehen essentiell. Gleiche Informationen lassen sich in CT und MRT nur bedingt und mit erheblichem Mehraufwand erzielen.
5. Die Myelographie ermöglicht parallel zur Bildgebung eine Analyse des *Liquor cerebrospinalis*, da vor der Injektion von Kontrastmittel ohne Mehraufwand in vielen Fällen *Liquor* gewonnen werden kann. Hat die Bildgebung keine Läsion identifizieren können, ist oft parallel bereits die Frage nach einer möglichen entzündlichen Genese der neurologischen Erkrankung beantwortet worden.
6. Eine Unterscheidung zwischen intradural-extramedullären Läsionen und solchen im Rückenmark selbst ist durch eine Myelographie wesentlich besser möglich als durch eine Nativ-CT und vermutlich sogar besser als durch eine MRT.
7. Subarachnoidale Zysten, zystische Erweiterungen des Subarachnoidalraums, sind durch eine Myelographie in einer Weise darzustellen, die selbst von der MRT kaum erreicht wird. In der CT wird diese Erkrankung zwangsläufig übersehen, wenn nicht zusätzlich subarachnoidales Kontrastmittel injiziert wird.
8. Die Kosten für Anschaffung und Erhalt einer Röntgenanlage sind deutlich geringer als die für ein Schnittbildverfahren.

**Nachteile der Myelographie**

1. Ausgewiesene Schwachstellen der Myelographie sind jene Regionen der Wirbelsäule, die sich mit Kontrastmittel nur unzureichend darstellen lassen. Damit ist insbesondere die *Cauda equina* bei mittelgroßen und größeren Hunden gemeint. Oft reicht bei diesen Tieren der Subarachnoidalraum, in den auch das Kontrastmittel injiziert wird, lediglich bis L6 oder L7. Die alternativ mögliche und früher routinemäßig eingesetzte Epidurographie (Injektion von Kontrastmittel in den Epiduralraum) oder Diskographie (Injektion von Kontrastmittel in eine Zwischenwirbelscheibe) sind in ihrer Aussagekraft begrenzt. Daher ist bei einer vermuteten Läsion der Cauda equina (lumboskrale Stenose) die CT oder MRT vorzuziehen. Besteht der Verdacht einer Osteochondrosis dissecans (OCD) als Ursache einer lumbosakralen Stenose, ist die Aussagekraft der CT größer als die der MRT. Mitunter lässt sich jedoch eine OCD auch im laterolateralen Nativröntgenbild diagnostizieren und stellt somit die Ausnahme einer lumbosakralen Stenose dar, für deren Diagnostik nicht zwingend Schnittbildverfahren nötig sind.

2. Läsionen im Rückenmark selbst (intramedullär) sind in der Myelographie häufig nur unvollständig wiederzugeben – die Natur einer intramedullären Läsion lässt sich mit der Myelographie in keinem Fall charakterisieren. Solche Erkrankungen sind die klassische Indikation für eine MRT, da auch die CT solche Veränderungen kaum näher beschreiben kann als eine Myelographie.

3. Postmyelographische Epilepsie: Epileptische Anfälle werden häufiger nach zisternaler als nach lumbaler Kontrastmittelinjektion gesehen. Sie sind vermutlich das Ergebnis einer chemischen Reizung und/oder einer sich in das Gehirn fortpflanzenden Drucksteigerung im Subarachnoidalraum nach Kontrastmittelinjektion. Die Inzidenz postmyelographischer epileptischer Anfälle wird mit 10 % nach zisternaler Injektion bei Verwendung des nicht ionischen Kontrastmittels Iohexol angegeben (Lewis & Hosgood 1992). Folgt der Myelographie ein chirurgischer Eingriff, sind solche Anfälle eher die Ausnahme, während sie insbesondere bei größeren Hunden nach ausschließlicher Diagnostik regelmäßig beobachtet werden. Das Risiko kann minimiert werden, wenn man die Dosis der Körpermasse anpasst. Die von uns verwandte Dosis an Solutrast (Iopamidol) beträgt 0,2–0,5 ml/kg Körpermasse. Dabei sollten Hunde ab 45 kg nur 0,2 ml/kg erhalten, während bei Hunden unter 10 kg bis zu 0,5 ml/kg relativ sicher appliziert werden können.

4. Das „Durchstechen“ des Rückenmarks bei lumbaler Injektion (Nadel wird bis auf den Boden des Wirbelkanals vorgeführt) wird mitunter kritisch betrachtet. So dramatisch diese Prozedur anmutet, scheint sie dennoch keine klinisch signifikanten Konsequenzen zu haben. Das alternative Punktieren des dorsalen Subarachnoidalraums ist zwar möglich, resultiert aber in einem erhöhten Risiko einer fehlerhaften epiduralen Injektion. Das so applizierte Kontrastmittel hat zwar keine negativen Konsequenzen für den Patienten, kann aber die Interpretation der Myelographie erschweren oder sogar unmöglich machen.

5. Gelegentlich wird nach einer Myelographie bei Patienten mit chronischen Rückenmarksschäden eine temporäre Verschlechterung des neurologischen Zustands beobachtet (für 3–4 Tage), deren Ursache nicht geklärt ist. In milderer Form kann dies jedoch auch nach CT oder MRT auftreten, was die Vermutung nahe legt, dass die Myelographie nur partiell daran beteiligt ist, während gleichzeitig narkosebedingte Effekte dafür mitverantwortlich zu machen sind. Man vermutet, dass hier die durch



die Myelographie mitunter ausgelöste Entzündung die neurologische Verschlechterung bedingen kann.

6. Im Gegensatz zur MRT und bedingt auch im Vergleich zur CT kann die Myelographie keine Weichteilläsionen außerhalb des Duraschlauchs darstellen. Sehr lateralisierte Bandscheibenvorfälle können damit übersehen werden und Nervenwurzel Tumore sind erst zu diagnostizieren, wenn sie bereits in den Wirbelkanal eingedrungen sind.

Es ist unbestritten, dass den nicht-invasiven Bildgebungsverfahren die Zukunft gehören wird. Bei dem derzeitigen Stand der Gerätetechnik jedoch ist es noch nicht möglich mit CT oder MRT alle Fragestellungen zufriedenstellend zu lösen. Die MRT ist kaum geeignet in vertretbarer Zeit die gesamte Wirbelsäule darzustellen, bei der Differenzierung zwischen intradural-extramedullären und intramedullären Läsion (insbesondere bei kleineren Patienten) ist sie aufgrund ihrer Ortsauflösung oft sogar der Myelographie deutlich unterlegen. Eine Unterscheidung, die auch eine CT ohne vorherige Kontrastmittelinjektion nur selten treffen kann. Zusätzlich ist die CT weitgehend ungeeignet, intramedulläre Läsionen darzustellen.

Die Myelographie dagegen, obgleich ein invasives Verfahren, das im Bereich der *Cauda equina* kaum einsetzbar ist und intramedulläre Läsionen ebenfalls wie die CT nur unzureichend charakterisiert, kann doch einen Großteil der neurologischen Fragestellungen beantworten. Die Risiken der Myelographie sind bei korrekter Durchführung minimierbar. Damit haben zum jetzigen Zeitpunkt alle drei Verfahren ihre Berechtigung in der Diagnostik von Wirbelsäulenerkrankungen.

## Literatur

1. Israel SK, Levine JM, Kerwin SC, Levine GJ, Fosgate GT (2009): The relative sensitivity of computed tomography and myelography for identification of thoracolumbar intervertebral disk herniations in dogs. *Vet Radiol Ultrasound*. 50:247-252.
2. Lewis DD, Hosgood G (1992): Complications associated with the use of iohexol for myelography of the cervical vertebral column in dogs: 66 cases (1988-1990). *J Am Vet Med Assoc*. 200: 1381-1384.

## Einsatz von Kortikosteroiden beim Rückenmarktraumapatienten

**Shenja Loderstedt\*, Holger A. Volk, Patrick Kenny**

The Royal Veterinary College, University of London (United Kingdom)

### Einleitung

Akute Traumata der Wirbelsäule und des Rückenmarks bei Hund und Katze stellen in der Kleintierpraxis einen bedeutenden Anteil am Patientenaufkommen und eine therapeutische Herausforderung dar. Zur medikamentellen Behandlung von Rückenmarktraumata werden seit langem Kortikosteroide eingesetzt. Der Gebrauch in der Tiermedizin basiert auf theoretischem Nutzen und einer direkten Übertragung von humanmedizinischen Untersuchungsergebnissen auf Hund und Katze, welches zur weiten Verbreitung und Konsolidierung der Kortikosteroidtherapie in der veterinärmedizinischen Praxis führte. Ergebnisse neuerer klinischer Studien in der Human- sowie Veterinärmedizin und kritische Evaluierung älterer Publikationen stellen den Gebrauch von Kortikosteroiden beim spinalen Traumapatienten infrage. Heutzutage werden in der Humanmedizin Kortikosteroide nicht mehr als Standardtherapie bei der Behandlung von Rückenmarktraumata angesehen.

### Primäre und sekundäre Schädigungsmechanismen

Akute Rückenmarktraumata sind häufig die Folge explosionsartiger Extrusionen der Discus intervertebralis (Olby 1999) sowie von Wirbelfrakturen, -luxationen und -subluxationen. Die primäre traumatische Verletzung des Rückenmarks (Kompression, Kontusion, Laceration, Infarzierung) löst eine Kette biochemischer, vaskulärer und inflammatorischer Vorgänge aus, die schlussendlich zu Sekundärschädigungen führen. Die Unterbrechung dieser Sekundärkaskade ist das Ziel der medikamentellen Therapie (Hall *et al.* 2004).

Die primäre Gewebeschädigung ist verglichen mit den Veränderungen in den folgenden 48 Stunden post traumatisch gering. Olby (1999) unterscheidet 3 therapeutische Zeitfenster: (1) biochemische und vaskuläre Reaktionskette, vom Zeitpunkt des Trauma bis zu 48 Stunden; (2) Einstrom und Reaktion inflammatorischer Zellen, beginnend in den ersten Stunden und mit einem Höhepunkt 4 Tage post traumata; (3) axonale Regeneration und Reparatur der Läsion (Plastizität des ZNS) beginnend nach ca. 1 Woche. Allerdings ist die exakte Zeitabfolge vieler sekundärer Mechanismen noch nicht vollständig geklärt. Die für das Trauma verantwortlichen mechanischen Kräfte führen zu einer Membran-depolarisation und dadurch zur Öffnung spannungsabhängiger Ionenkanäle ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ), mit der Folge einer massiven Ausschüttung verschiedener Neurotransmitter, wie z.B. Glutamat (exzitatorisch). Glutamat fungiert als Ligand an Ionenkanälen (z.B. NMDA-Rezeptoren). Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Verschiebung des intra- und extrazellulären Ionenhaushalts und einer Überladung des Zellinneren mit  $\text{Ca}^{2+}$  (exzitatorische Zytotoxizität). Die intrazelluläre Kalziumakkumulation führt zu einer (1) mitochondrialen Dysfunktion, Störung im Energiehaushalt der Zelle und Laktat-Anhäufung, (2) Aktivierung der mitochondrialen Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS) und damit Erhöhung des oxidativen Stresses, (3) Aktivierung der

---

\* sloderstedt@rvc.ac.uk

Phospholipase A<sub>2</sub>, welche Arachidonsäurederivate freisetzt (Vasokonstriktion, Blutplättchenaggregation, Chemotaxis für Leukozyten) und (4) Aktivierung der Cystein-Protease Calpain, welche das Zytoskelett angreift.

All diesen Veränderungen führen zu einer vermehrten Lipidperoxidation der Zellmembran, welche heute als zentraler Mechanismus der Zellschädigung angesehen wird (Hall *et al.* 2004).

### **Der Einsatz von Kortikosteroiden beim akuten Rückenmarktrauma**

Der empirische Einsatz von Kortikosteroiden, hauptsächlich Dexamethason und Methylprednisolon (MP), begann in den 1960er Jahren. Die Grundlage des Therapiemodells war die Vermutung einer möglichen Reduktion der posttraumatischen Gewebeswellung. Diese Annahme basierte auf der Tatsache, dass eine bemerkenswerte Reduktion des peritumoralen Ödems unter Glukokortikosteroid Einfluss bei Gehirntumor-Patienten erreicht werden konnte.

Die erste klinische, randomisierte Multicenterstudie – NASCIS (National Acute Spinal Cord Injury Study, 1979) untersuchte die Auswirkung unterschiedlichen MP-Dosierungen (100 mg vs. 1000 mg intravenös 1-mal täglich für 10 Tage) auf die neurologische Genesung. Eine Placebogruppe war nicht vorhanden. An der Studie nahmen 330 Patienten teil. Bei der Untersuchung der sensorischen und motorischen Funktion 6 Wochen, 6 und 12 Monate nach dem Trauma wurden keine statistisch gesicherten Unterschiede festgestellt (Bracken *et al.* 1985).

Der Hypothese folgend, dass Glukokortikoide möglicherweise die posttraumatische Lipidperoxidation (LP) hemmen, wurde anhand von Tiermodellen die potentielle neuroprotektive Wirkung von hochdosiertem MP untersucht und gezeigt. Dieser Mechanismus ist unabhängig vom Rezeptorbindungsverhalten, womit sich auch der fehlende Vorteil des Dexamethasons erklären lässt. Bei vielen dieser Versuche (zumeist an Ratten und Katzen) wurde MP bevor oder zum Zeitpunkt des Traumas gegeben. Auch ist eine generelle Problematik tierexperimenteller Forschung zu berücksichtigen, die Reproduktion von Läsionen, quantitativ erfassbarer pathologischer Veränderungen mit messbaren neurologischen Ausfällen (Olby 1999). Somit stellt sich die klinische Interpretation experimenteller Daten schwierig dar. Es sei an dieser Stelle auch darauf hingewiesen, dass andere Tiermodelle keine neuroprotektive MP-Wirkung nachweisen konnten (Sayer *et al.* 2006).

Experimentelle Beweise einer Hemmung der Lipidperoxidation bei höher dosiertem MP führte zum Design der NASCIS-II-Studie (Bracken *et al.* 1990), einer randomisierten, klinischen Doppelblindstudie. Die Studie untersuchte die Effekte einer hochdosierten MP-Therapie (30mg/kg intravenös mit folgender Dauerinfusion 5,4 mg/kg/h für 24 Stunden) an der neurologischen Genesung von Patienten mit Rückenmarktrauma nicht älter als 12 Stunden im Vergleich zu einer Placebo-Gruppe. Sensorische und motorische Fähigkeiten wurden anhand eines Punktesystems nach 6 Wochen, 6 und 12 Monaten post traumatisch gemessen. Statistische Unterschiede zwischen der MP- und der Placebogruppe, ergaben sich für die sensorische Funktion nach 6 Monaten. Allerdings war der Unterschied nicht mehr signifikant 1 Jahr nach dem Unfall. Patienten, die mit MP in einem Zeitraum von bis zu 8 Stunden nach dem Trauma behandelt wurden, zeigten signifikant bessere motorische Fähigkeiten als die Patienten der Placebogruppe. Aus der Studie wurde geschlossen, dass MP bei Patienten mit einem Rückenmarkstrauma, welches nicht älter als 8 Stunden ist, angewendet werden sollte. Dies trifft allerdings nur auf Patienten mit einer partiellen Rückenmarkverletzung zu. Patienten mit einer Rückenmarkstranssektion wiesen keine Unterschiede

zur Placebo-Gruppe auf. Die Bildung von Subgruppen bei der mit MP behandelten Patienten (MP bevor 8 Stunden, MP zwischen 8–12 Stunden), reduzierte die Anzahl der analysierten Patienten. So wurden 487 Patienten in die NASCIS-II-Studie eingeschlossen, die Schlussfolgerung allerdings basierte lediglich auf 17 Patienten mit inkomplettem Rückenmarktrauma, welche mit MP weniger als 8 Stunden post traumatisch behandelt wurden, verglichen mit 22 äquivalenten Patienten der Placebo-Gruppe. Patienten die erstmalig später als 8 Stunden mit MP behandelt worden waren, zeigten ein schlechteres Ergebnis als vergleichbare Probanden der Placebo-Gruppe. Dies führte zur der Feststellung, dass MP bei späterer Anwendung zu einer Verschlechterung des neurologischen Zustands führen kann.

NASCIS-III (Bracken *et al.* 1997) verglich hochdosierte 24-Stunden- und 48-Stunden-MP-Therapie (30mg/kg Bolus mit darauffolgender Dauerinfusion 5,4mg/kg für 23 Stunden und 48 Stunden). In die Studie eingeschlossen wurden 499 Patienten, die in einem Zeitfenster von bis zu 8 Stunden post trauma vorgestellt wurden. Die Untersuchung der motorischen und sensorischen Fähigkeiten zeigte keine statistisch gesicherten Unterschiede 6 Monate nach Verletzung. Die Patienten der Studie wurden daraufhin in 2 Gruppen eingeteilt (Behandlungsbeginn < 3 Stunden und 3–8 Stunden nach initialem Trauma). Für den Behandlungsbeginn 3–8 Stunden nach initialem Trauma konnte eine signifikante Verbesserung der motorischen Defizite bei den Patienten der 48-Stunden-MP-Gruppe gezeigt werden, verglichen mit den Patienten, die nur für 24 Stunden behandelt wurden. Der Unterschied konnte allerdings nur für die Untersuchung nach 6 Wochen und nach 6 Monate gesichert werden (Sayer *et al.* 2006). Aus der NASCIS-III-Studie wurde geschlussfolgert, dass bei Patienten, die in einem Zeitraum zwischen 3–8 Stunden nach Rückenmarktrauma vorgestellt werden, ein 48-Stunden- Dauerinfusionsprotokoll angewendet werden sollte.

NASCIS II und III sind die einzigen randomisierten klinischen Studien, welche einen Vorteil in der MP-Therapie beim spinalen Trauma nachweisen. Eine weitere retrospektive Studie konnte ebenfalls eine bessere Prognose beim Einsatz von Steroiden nachweisen. Daneben sind in der Literatur jedoch zahlreiche Studien zu finden, die keinen positiven Effekt von MP zeigen konnten, darunter auch 2 randomisierte klinische Studien (Sayer *et al.* 2006).

Ein nicht zu vernachlässigender Gesichtspunkt des Einsatzes von Steroiden, ist das Auftreten von Nebenwirkungen. Die Inzidenz von Pneumonien und Sepsis war in den hochdosierten MP-Gruppen in allen 3 NASCIS-Studien größer als in den Placebo- oder anderen Behandlungsgruppen. Hyperglykämie und gastrointestinale Komplikationen und Steroid-induzierte Myopathie sind ebenso beschrieben.

Kritik an den statistischen Methoden der NASCIS-Studien, die zum Teil schweren Nebenwirkungen des Hochdosis-Protokolls und evidenzbasierte Reviews führen in der Humanmedizin heute zu der Einschätzung, dass es keine glaubhafte Evidenz gibt, welche den Einsatz von Methylprednisolon als Standardtherapie bei Rückenmarktraumapatienten rechtfertigt (Hurlbert *et al.* 2008).

### **Einsatz von Kortikosteroiden zur Behandlung von Rückenmarktraumata in der Veterinärmedizin**

Ungeachtet des Wandels der Therapie in der Humanmedizin beschreiben veterinärmedizinische Lehrbücher noch immer den empirischen Einsatz von Kortikosteroiden bei Rückenmarktraumata. Eine den NASCIS-Studien vergleichbare Untersuchung ist in der veterinärmedizinischen Literatur

nicht zu finden. Es gibt keine veterinärmedizinische Studie, die eine prognostisch vorteilhafte Wirkung des MP-Einsatzes bei Rückenmarkverletzungen belegt. Die Rechtfertigung der Kortikosteroid-Anwendung bezieht sich zumeist auf die NASCIS-Studien. Der weitverbreitete Gebrauch von Dexamethason bei der Behandlung des spinalen Traumas beim Hund ist kontraindiziert. In einer retrospektiven Studie wurden 161 Hunde mit chirurgisch bestätigten thorakolumbalen Bandscheibenvorfällen unter dem Gesichtspunkt der präoperativen Kortikosteroid-Applikation untersucht. Die Hunde wurden hinsichtlich der Gabe von Kortikosteroiden in 3 Gruppen aufgeteilt: Dexamethason (mediane Dosierung  $2,25 \pm 4,28$  mg/kg), andere Kortikosteroide (MP, Prednison) und keine Kortikosteroide. Zwischen den Gruppen konnten keine statistischen Unterschiede bei der neurologischen Untersuchung zum Zeitpunkt der Entlassung und der Kontrolluntersuchung gefunden werden. Die initiale Verbesserung des neurologischen Status fiel in der Dexamethason-Gruppe verglichen mit den beiden anderen Gruppen sogar geringer aus. Dagegen stieg die Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen in der Dexamethason-Gruppe um den Faktor 11,4 für Harnwegsinfekte und um den Faktor 3,5 für Diarrhö (Levine *et al.* 2008). Auch bei Katzen sollte der Einsatz von Dexamethason vermieden werden, da hier kein positiver prognostischer Wert gezeigt werden konnte (Hoerlein *et al.* 1983). Des Weiteren sei noch einmal darauf hingewiesen, dass Dexamethason die Lipidperoxidation der Zellmembran weniger effektiv hemmt als MP.

Nebenwirkungen der Hochdosis-MP-Therapie sind auch in der Veterinärmedizin beschrieben. Vor allem gastrointestinale Nebenwirkungen treten beim Hochdosis-MP-Protokoll auf. In einer Studie entwickelten 100 % der behandelten Patienten gastrointestinale Blutungen (Rohrer *et al.* 1999).

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der NASCIS-II- und -III-Studie auf die Veterinärmedizin ist sehr fraglich. Die Hypothese der neuroprotektiven Wirkung von MP basiert auf einer konstanten Gewebekonzentration. So folgt die neuroprotektive Dosis-Wirkungs-Kurve einem scharfen U-förmigen Verlauf und eine konstante Administration von MP ist nötig, um die potentiellen neuroprotektiven Effekte auszuschöpfen (Hall *et al.* 2004). Diese Tatsache macht die Anwendung in der Humanmedizin schwierig und in der tierärztlichen Praxis nahezu unmöglich.

## Literatur

1. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, Holford TR, *et al.* (1990): A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury - results of the 2nd national acute spinal-cord injury study. *N. Engl. J. Med.* 322:1405-1411.
2. Bracken MB, Shepard MJ, Hellenbrand KG, Collins WF, *et al.* (1985): Methylprednisolone and neurological function 1 year after spinal cord injury. Results of the national acute spinal cord injury study. *J. Neurosurg.* 63:704-13.
3. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, LeoSummers L, *et al.* (1997): Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury - results of the third national acute spinal cord injury randomized controlled trial. *Jama-Journal of the American Medical Association.* 277:1597-1604.
4. Hall ED Springer JE (2004): Neuroprotection and acute spinal cord injury: A reappraisal. *Neurorx.* 1:80-100.
5. Hoerlein BF, Redding RW, Hoff EJ McGuire JA (1983): Evaluation of dexamethasone, dmso, mannitol, and solcoseryl in acute spinal-cord trauma. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 19:216-226.
6. Hurlbert RJ Hamilton MG (2008): Methylprednisolone for acute spinal cord injury: 5-year practice reversal. *Can. J. Neurol. Sci.* 35:41-45.

7. Levine JM, Levine GJ, Boozer L, Schatzberg SJ, *et al.* (2008): Adverse effects and outcome associated with dexamethasone administration in dogs with acute thoracolumbar intervertebral disk herniation: 161 cases (2000-2006). *Javma-Journal of the American Veterinary Medical Association*. 232:411-417.
8. Olby N (1999): Current concepts in the management of acute spinal cord injury. *J. Vet. Intern. Med.* 13: 399-407.
9. Rohrer CR, Hill RC, Fischer A, Fox LE, *et al.* (1999): Gastric hemorrhage in dogs given high doses of methylprednisolone sodium succinate. *Am. J. Vet. Res.* 60:977-981.
10. Sayer FT, Kronvall E Nilsson OG (2006): Methylprednisolone treatment in acute spinal cord injury: The myth challenged through a structured analysis of published literature. *Spine J.* 6:335-43.

## Der thorakolumbale Bandscheibenvorfall: Konservative oder chirurgische Therapie?

**Thomas Flegel\***

Klinik für Kleintiere, Universität Leipzig

Der Bandscheibenvorfall ist vermutlich jene Erkrankung, welche die Entwicklung der Kleintierneurologie von Anfang an vorangetrieben hat. Über keine andere neurologische Erkrankung des Hundes haben wir so umfangreiche Erkenntnisse erlangt sowohl die Pathophysiologie als auch die Diagnostik und Therapie betreffend. Erste größere Publikationen datieren auf die 50er Jahre des vergangenen Jahrhunderts. Mit dem zunehmenden Wissen über diese Erkrankung haben sich auch die Vorstellungen über die „beste“ Therapie gewandelt – eine Entwicklung, die auch gekoppelt war mit einer immer breiteren Verfügbarkeit diagnostischer Möglichkeiten.

Heute gehen wir davon aus, dass es 3 unterschiedliche Formen des Bandscheibenvorfalls gibt, eine Einteilung, die sich an die Klassifizierung nach Hansen anlehnt, wenngleich Hansen selbst lediglich 2 Formen unterschieden hat (Hansen 1952):

### • Typ I

Diese Form tritt bei chondrodystrophen Rassen auf (Dackel, Shih Tzu, Lhasa Apso, Havaneser, Pekinese, Basset, Beagle, Cocker Spaniel), bei denen es frühzeitig zu einer chondroiden Metaplasie des *Nucleus pulposus* kommt. Im Ergebnis wird der *Nucleus* durch hyalinen Knorpel ersetzt und nachfolgend mineralisiert. Diese chondroiden Veränderungen sind bei chondrodystrophen Hunden im Alter von einem Jahr bereits in 90 % der Bandscheiben nachweisbar (Hansen 1952). Gleichzeitig wird auch der *Anulus fibrosus* degenerativ verändert. Die so veränderte Zwischenwirbelscheibe kann den physiologischen biomechanischen Beanspruchungen oft nicht mehr standhalten und durch Rupturen des *Anulus* kann der *Nucleus* plötzlich vorfallen und eine akute neurologische Symptomatik verursachen.

### • Typ II

Diese Form der Bandscheibendegeneration betrifft vorwiegend Hunde nicht chondrodystropher Rassen (oft größere Rassen) in der 2. Lebenshälfte. Hier durchläuft der *Nucleus* eine fibroide Metaplasie, infolgedessen dieser letztendlich durch Kollagen ersetzt wird. Der *Anulus* wird im Laufe der Zeit geschwächt und kann sich langsam gegen das Rückenmark vorwölben, was zu chronisch progressiven neurologischen Ausfällen führt.

### • Typ III

Diese ursprünglich von Hansen nicht beschriebene Form wird auch als „high velocity small volume“-Vorfall bezeichnet – eine Charakterisierung, die treffend den zugrunde liegenden Pathomechanismus beschreibt. Diese Form geht von einer relativ gesunden, nicht degenerierten Bandscheibe aus. Aus bisher nicht bekannten Gründen entwickelt sich akut ein Riss im *Anulus fibrosus*, aus dem dann

---

\* flegel@kleintierklinik.uni-leipzig.de

semiliquide Bestandteile des unter Druck stehenden Nucleus pulposus austreten. Aufgrund der kleinen Austrittsöffnung entwickelt sich eine hohe Austrittsgeschwindigkeit (Bernoulli-Effekt), sodass der Vorfall das Rückenmark mit einer hohen Wucht trifft. Somit entsteht die Läsion am Rückenmark nicht aufgrund einer Kompression, sondern vielmehr einer Kontusion. Hieraus ergibt sich, dass solche Patienten wegen des Fehlens einer kompressiven Komponente von einer dekompensativen Chirurgie nicht profitieren würden.

Eine Entscheidung über die günstigste Therapie sollte unseres Erachtens vor einer Diagnostik erfolgen, da die Empfehlungen weniger von den Ergebnissen der Bildgebung abhängen, sondern vorwiegend von anderen Faktoren, die nachfolgend diskutiert werden sollen:

- neurologischer Zustand des Patienten
- zeitlicher Verlauf der Erkrankung
- Begleiterkrankungen
- Alter des Patienten
- Compliance der Besitzer
- finanzielle Situation der Besitzer

Dabei ist der neurologische Zustand des Patienten eine feststehende Größe, die zu einer bestimmten Empfehlung führt, während die anderen Faktoren eher patientenindividuell ins Gewicht fallen werden, sich aber in ihrer Gesamtheit mitunter deutlich auf die Entscheidung einer chirurgischen oder konservativen Therapie auswirken werden.

### **Ergebnis der neurologischen Untersuchung**

Wir wissen, dass ein geschädigtes Rückenmark aus anatomischen Gründen seine Funktionen in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung im Allgemeinen in einer bestimmten Reihenfolge verliert:

- Schmerzen
- verminderte Stellreaktionen
- Ataxie
- Parese (initial gehfähig, später nicht gehfähig)
- Plegie (initial mit erhaltener Tiefensensibilität, später mit Verlust der Tiefensensibilität)

Dieses Wissen erlaubt es uns, anhand der neurologischen Untersuchung die Schwere der Läsion abzuschätzen und basierend darauf eine Therapieempfehlung auszusprechen. Dennoch gibt es in der Tiermedizin keine allgemeine Übereinstimmung dahingehend, ab welcher Schwere neurologischer Ausfälle ein chirurgisches Vorgehen empfohlen werden sollte. Unseres Erachtens jedoch sollte eine sofortige Operation dringend empfohlen werden, wenn einer der folgenden 3 Punkte zutrifft:

1. der Patient ist nicht mehr gehfähig (nicht gehfähige Paraparese oder schlechter)
2. der Patient hat extreme Schmerzen, die nicht auf Schmerzmedikation ansprechen
3. eine versuchte konservative Therapie war nicht erfolgreich

Während der Versuch einer konservativen Therapie unternommen werden kann, wenn der Patient lediglich verminderte Stellreaktionen oder eine milde Ataxie zeigt.



Allerdings sollte man sich bei dem Versuch einer konservativen Therapie bewusst sein, dass bereits 80 % der Patienten, die als einziges Symptom einer Bandscheibenerkrankung Schmerzen zeigen, bereits eine signifikante Kompression des Rückenmarks aufweisen, die in der Regel durch die konservative Therapie nicht beseitigt wird (Sukhiani *et al.* 1996).

Zwischen den beiden Empfehlungen, entweder für eine Operation oder für eine konservative Therapie, liegt eine weite Grauzone, in der die anderen genannten Faktoren deutlicher ins Gewicht fallen dürften als nur die neurologische Untersuchung. So spielt zum Beispiel die Chronizität der Erkrankung eine wesentlich Rolle – ein Patient mit einer milden gehfähigen Paraparese seit mehreren Monaten hat eine schlechtere Prognose nach jeglicher Form einer Therapie als ein Patient, der die gleichen Symptome erst seit wenigen Tagen aufweist. Dies sollte insbesondere bedacht werden, wenn man dem Besitzer ein chirurgisches Vorgehen mit erheblichen Kosten empfiehlt. Ein chronisch geschädigtes Rückenmark ist sehr empfindlich gegen jegliche chirurgische Manipulation, was nicht selten in einer postoperativen Verschlechterung des neurologischen Zustandes resultiert und dies mitunter auch permanent.

Begleiterkrankungen, die lebenslimitierend sind oder sich erheblich auf das Narkoserisiko auswirken, müssen in eine Entscheidung mit einbezogen werden oder sollten zumindest mit dem Besitzer diskutiert werden. Eine diagnostizierte Neoplasie mit einer zu erwartenden Lebenserwartung von 6 Monaten ist für den einen Besitzer ein nachvollziehbares absolutes Ausschlusskriterium, während für einen anderen Besitzer eine solche Lebenserwartung eine Wirbelsäulenoperation nicht ausschließt. Dazu kommen vom Besitzer ausgehende Faktoren, wie dessen Compliance oder auch seine finanzielle Situation. Einem Besitzer eine konservative Therapie zu empfehlen, wissend, dass dieser sie nicht umsetzen kann oder will, ist nicht sinnvoll. Gleiches trifft für eine Operationsempfehlung bei einem Besitzer zu, der die dazu finanziellen Mittel kaum aufbringen kann. Meines Erachtens sollte eine solche Entscheidung immer „gemeinsam mit dem Besitzer“ gefällt werden.

### **Konservative Therapie**

Die konservative Therapie beinhaltet strikte Ruhighaltung mitunter in Kombination mit kontrollierter Bewegung, Physiotherapie und einer Modifikation der Lebensumstände des Patienten. Wir empfehlen in der Regel Käfigruhe oder Laufgitterhaltung für 3 Wochen mit kurzen kontrollierten Spaziergängen an der Leine. Treppen steigen oder Springen sind dagegen absolut verboten, idealerweise wird dem Patient das Springen auf Möbelstücke (Sofa) in dieser Zeit völlig aberzogen. Der Besitzer sollte in dieser Zeit ein Gefühl dafür entwickeln, welche Aktivitäten für die Wirbelsäule insgesamt sehr belastend sind und daher in Zukunft besser unterbleiben sollten.

Die Gabe entzündungshemmender Substanzen ist sehr umstritten, dennoch werden diese aufgrund der empirisch beobachteten Besserung eingesetzt. Dabei kam eine Studie, welche die Wirkung einer entzündungshemmenden Prednisolon-Gabe und die Applikation von Carprofen bei der konservativen Therapie von Diskopathiepatienten verglich, zu dem Schluss, dass beide Medikamente gleich effektiv sind, Carprofen jedoch eine etwas geringere Rezidivrate nach sich zieht (Mann *et al.* 2007). Eine andere Studie schreibt Kortikoid-Gaben sogar einen negativen Einfluss auf das neurologische Endergebnis zu (Levine *et al.* 2007). Von der Gabe hochdosierter Methylprednisolonnatriumsuccinat-Gaben ist man jedoch zunehmend abgekommen, da eine klinisch

relevante Wirkung nicht belegt ist, jedoch eine erhöhte Komplikationsrate unter dieser Therapie nachgewiesen wurde (Culbert *et al.* 1998; Rohrer *et al.* 1999).

Eine konservative Therapie führt bei ca. 80 % der Patienten mit Paresen und ca. 50 % der Patienten mit Plegien (bei erhaltener Tiefensensibilität) zu einer Besserung, allerdings liegt die Rezidivrate bei ungefähr 50 % (Wheeler & Sharp 1997; Mann *et al.* 2007).

### Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie des thorakolumbalen Bandscheibenvorfalles hat im Laufe der Jahrzehnte deutliche Wandlungen erlebt. Fast zeitgleich wurden die dorsale Laminektomie und Bandscheibenfenestration Anfang der 50er Jahre des letzten Jahrhunderts beschrieben (Redding 1951; Olsson 1951). Wenige Jahre später folgte die Hemilaminektomie (Kavit 1958; Gage & Hoerlein 1968), die in den 90er Jahren eine Modifikation in Form der Minihemilaminektomie erfuhr (Yovich *et al.* 1994). Diese Operationsmethoden wurden dann mit wenigen Variationen über viele Jahrzehnte eingesetzt. Erst 2004 wird mit der partiellen Korpektomie eine neue Operation eingeführt, um bei vorwiegend ventraler Rückenmarkskompression das Bandscheibenmaterial mit minimaler Manipulation des Rückenmarks entfernen zu können (Moissonnier *et al.* 2004). So stehen derzeit im Wesentlichen 3 Operationstechniken zur Verfügung, die je nach Lage des komprimierenden Bandscheibenmaterials eingesetzt werden: Hemilaminektomie/Minihemilaminektomie, partielle laterale Korpektomie, dorsale Laminektomie. Die alleinige Fenestration wird derzeit als Verfahren zur Dekompression des Rückenmarks abgelehnt, allerdings mehren sich die Anzeichen, dass die Fenestration in Kombination mit der Dekompression das Rezidivrisiko senken kann (Forterre *et al.* 2008).

Die dekompressive chirurgische Therapie resultiert in unserem Patientengut ungefähr in folgenden Erfolgsraten in Abhängigkeit von der Schwere der neurologischen Ausfälle, dabei wird Erfolg häufig definiert als Gehfähigkeit, kontrollierter Kot- und Harnabsatz und Schmerzfreiheit:

Paraparese:	90–95 %
Paraplegie mit erhaltener Tiefensensibilität:	85–90 %
Paraplegie mit Verlust der Tiefensensibilität (< 24 Stunden):	70–90 %
Paraplegie mit Verlust der Tiefensensibilität (> 24 Stunden):	< 50 % (vermutlich 5–10 %)

Die Rezidivrate nach chirurgischer Therapie ist mit ungefähr 5 % anzusetzen, wenngleich Rückfallquoten von bis zu 20 % angegeben werden (Brisson *et al.* 2004; Mayhew *et al.* 2004).

### Literatur

1. Brisson BA, Moffatt SL, Swayne S, Parent FM (2004): Recurrence of thoracolumbar intervertebral disk extrusion in chondrodystrophic dogs after surgical decompression with or without prophylactic fenestration: 265 cases (1995-1999). *J Am Vet Med Assoc.* 224:1808-1814.
2. Culbert LA, Marino DJ, Baule RM, Knox VW (1998): Complications associated with high-dose prednisolone sodium succinate therapy in dogs with neurological injury. *J Am Anim Hosp Assoc.* 34:129-134.
3. Forterre F, Konar M, Spreng D, Jaggy A, Lang J (2008): Influence of intervertebral disc fenestration at the herniation site in association with hemilaminectomy on recurrence in chondrodystrophic dogs with thoracolumbar disc disease: a prospective MRI study. *Vet Surg.* 37:399-405.
4. Gage ED, Hoerlein BF (1968): Hemilaminectomy and dorsal laminectomy for relieving compression of the spinal cord in the dog. *J Am Vet Med Assoc.* 15:351-359.

5. Hansen HJ (1952): A pathologic-anatomical study on disc degeneration in dog: Acta Orthop Scand Suppl.11:1-117.
6. Kavitt AY (1958): Hemilaminectomy in a dog with bone graft and metal internal fixation. J Am Vet Med Assoc. 132:16-18.
7. Levine JM, Levine GJ, Johnson SI, Kerwin SC, Hettlich BF, Fosgate GT (2007): Evaluation of success of medical management for presumptive thoracolumbar intervertebral disc herniation in dogs. Vet Surg. 36: 482-491.
8. Mann FA, Wagner-Mann CC, Dunphy ED, Ruben DS, Rochat MC, Bartels KE (2007): Recurrence rate of presumed thoracolumbar intervertebral disc disease in ambulatory dogs with spinal hyperpathia treated with anti-inflammatory drugs: 78 cases (1997-2000). J Vet Emerg Crit Care. 17:53-60.
9. Mayhew PD, McLear RC, Ziemer LS, Culp WT, Russell KN, Shofer FS, Kapatkin AS, Smith GK (2004). Risk factors for recurrence of clinical signs associated with thoracolumbar intervertebral disk herniation in dogs: 229 cases (1994-2000). J Am Vet Med Assoc. 225:1231-1236.
10. Moissonnier P, Meheust P, Carozzo C. (2004): Thoracolumbar lateral corpectomy for treatment of chronic disk herniation: technique description and use in 15 dogs. Vet Surg. 33:620-628.
11. Ollson SE (1951): Observations concerning disc fenestration in dogs. Acta Orthop Scand. 20:349-356.
12. Redding RW (1951): Laminectomy in the dog. Am J Vet Res. 12:123-128.
13. Rohrer CE, Hill RC, Fischer A, Fox LE, Schaer M, Ginn PE, Casanova JM, Burrows CF (1999): Gastric hemorrhage in dogs given high doses of methylprednisolone sodium succinate. Am J Vet Res. 60:977-981.
14. Sukhiani HR, Parent JM, Atilola MAO, Holmberg DL (1996): Intervertebral disk disease in dogs with signs of back pain alone: 25 cases (1986-1993). J Am Vet Med Assoc. 209:1275-1279.
15. Wheeler SJ, Sharp NJH (1997): Thoracolumbar disc disease. In Small Animal Spinal Disorders. Mosby-Wolfe. Barcelona. 85-108.
16. Yovich JC, Read R, Eger C (1994): Modified lateral spinal decompression in 61 dogs with thoracolumbar disc protrusion. J Small Anim Pract. 35:351-356.

## Antiepileptische Medikamente: Altbewährtes und neue Hoffnung

**Irene C. Böttcher\***

Klinik für Kleintiere, Universität Leipzig

### Allgemeine Gesichtspunkte

In Deutschland ist derzeit für die Behandlung von Krampfanfällen bei Hund und Katze kein veterinärmedizinisches Produkt verfügbar, sodass humanmedizinische Präparate umgewidmet werden müssen. Viele Wirkstoffe, die aktuell in der Humanmedizin verwendet werden, sind für die Anwendung bei Hund und Katze jedoch nicht geeignet, da die Wirkungsdauer deutlich kürzer ist als beim Menschen. Dadurch wäre eine Dosierung im Abstand von wenigen Stunden notwendig (auch nachts), was nicht praktikabel ist.

Mit der geplanten veterinärmedizinischen Einführung des Wirkstoffs ELB138 [1-(4-chlorophenyl)-4-(4-morpholinyl)-2,5-dihydro-1H-imidazol-2-one] der Firma Elbion AG (Radebeul, Deutschland) muss in Zukunft gemäß dem Arzneimittelgesetz in erster Linie dieses Medikament verwendet werden. Die Umwidmung humanmedizinischer Präparate ist dann nur noch in begründeten Ausnahmefällen (Therapieerfolg) möglich.

Um die Nebenwirkungen möglichst gering zu halten, ist prinzipiell eine Monotherapie mit nur einem Medikament zu empfehlen. Allerdings besteht bei ca. 30 % der Hunde/Katzen eine Pharmakoresistenz. In einem solchen Fall wird ein zweites und gegebenenfalls noch weitere Medikamente dem Therapieplan hinzugefügt.

Das Ziel der Anfallsfreiheit wird bei weniger als der Hälfte der Patienten erreicht. Ein ausreichender Therapieerfolg ist bereits definiert als eine Reduktion der Anfallshäufigkeit um mindestens 50 %.

### Dauertherapie beim Hund

Tabelle 1 fasst die für den Hund wichtigsten antiepileptischen Medikamente zusammen.

### Altbewährtes

Mittel der 1. Wahl ist weiterhin **Phenobarbital**, da dafür die meisten Untersuchungen beim Hund vorliegen, es relativ günstig ist und nur 2-mal täglich dosiert werden muss. Mit Phenobarbital sind 60–80 % der Hunde mit Anfällen erfolgreich therapierbar. Bei längerer Gabe entsteht eine körperliche Abhängigkeit, sodass bei rapidem Absetzen Entzugskrämpfe auftreten können. Außerdem kann sich eine Toleranz entwickeln, wodurch die krampfhemmende Wirkung abnimmt. Aufgrund der Leber-enzyminduktion muss die Dosis im Therapieverlauf oft erhöht werden. Typische Nebenwirkungen sind Polydipsie und Polyphagie, Sedation und Ataxie. Letztere beide bestehen vor allem in den ersten 4 Wochen nach Therapiebeginn und bessern sich dann. Seltene Nebenwirkungen, die idiosynkratisch (bei Dosierung im eigentlich nicht toxischen Bereich) auftreten können, sind eine schwere Panzytopenie, Hepatotoxizität, superfizielle nekrolytische Dermatitis und Übererregbarkeit.

---

\* i.c.boettcher@kleintierklinik.uni-leipzig.de

**Primidon** wird in der Leber zu Phenobarbital und Phenylethylmalonsäure verstoffwechselt. Die antikonvulsive Wirkung bedingt zu über 85 % das Phenobarbital. Da die Leber aber durch den Abbau des Primidons zusätzlich belastet wird, ist Phenobarbital dem Primidon vorzuziehen.

**Kaliumbromid** wird vorwiegend als „add-on“, d.h. als Ergänzung zu Phenobarbital im Fall einer Therapieresistenz eingesetzt. Durch diese Kombination wird in den meisten Fällen eine Reduktion der Anfallshäufigkeit um mindestens 50 % erzielt, zwischen 25 % und 75 % der unter Phenobarbital therapieresistenten Patienten werden sogar anfallsfrei. Prinzipiell ist Kaliumbromid aber auch als Monotherapie anwendbar, die v.a. bei jungen Hunden oder bei Lebererkrankungen eingesetzt wird. Allerdings dauert es etwa 2 Monate bis ein Wirkspiegel erreicht ist. Diese Zeitspanne kann verkürzt werden, wenn eine sogenannte Ladedosis bei Therapiebeginn verabreicht wird (verschiedene Möglichkeiten: 100–200 mg/kg, 4-mal täglich über 1 Tag oder 100 mg/kg, 1-mal täglich über 4 Tage zusätzlich zur Erhaltungsdosis oder 65–75 mg/kg, 2-mal täglich über 5 Tage). Eine Monotherapie mit Kaliumbromid ist aufgrund des späten Wirkungsbeginns bei initialer hoher Anfallshäufigkeit und bei sekundärer Epilepsie nicht indiziert. Häufige Nebenwirkungen sind Polydipsie, Ataxie, steifer Gang v.a. in den Hintergliedmaßen und Sedation. Seltener sind Muskelschmerzen, Hautschwellungen, Anorexie und Erbrechen. Pankreatitis ist in Verbindung mit Phenobarbital beschrieben.

**Pentobarbital** wird in erster Linie beim Status epilepticus eingesetzt. Es ist selbst nicht antikonvulsiv wirksam, sondern unterdrückt nur die motorische Aktivität. Es muss also immer in Kombination mit einem antikonvulsiv wirksamen Medikament, wie z.B. Phenobarbital, eingesetzt werden. In der Aufwachphase von Pentobarbital treten paddelnde Bewegungen auf, die schwer vom wiederkehrenden Anfallsgeschehen zu unterscheiden sind.

### Neue Hoffnung

Ungenügende Anfallskontrolle und seltener gravierende Nebenwirkungen sind die wesentlichen Gründe, andere Antikonvulsiva als die bisher aufgeführten einzusetzen.

Für **ELB138** konnte in einer experimentellen Studie bei Hunden die krampfunterdrückende Wirkung bewiesen werden. Es war gut verträglich und zeigte keine Toleranzentwicklung. In 9 von 12 Patienten wurde mit einer ELB138-Monotherapie eine Anfallsreduktion im Mittel von 50 % erreicht. Dies entsprach der Wirkung von Phenobarbital oder Primidon. Ebenso konnte ELB138 bei 10 von 17 Hunden als „add-on“ zu Phenobarbital oder Primidon die Anfallshäufigkeit um ca. 50 % reduzieren. Derzeit wird eine klinische Multicenterstudie durchgeführt.

**Zonisamid** wird besonders bei therapieresistenten Anfällen als 3. „add-on“ eingesetzt. Damit werden etwa 25 % der Hunde anfallsfrei und weitere 30 % zeigen eine Reduktion der Anfallshäufigkeit um mindestens 50 %. Leider war in einer Studie die Wirksamkeit bei  $\frac{1}{3}$  der Patienten auf wenige Monate beschränkt, danach stellte sich die ursprüngliche Anfallshäufigkeit wieder ein. Dennoch können einige Patienten langfristig davon profitieren. Ein weiterer großer Vorteil liegt im schnellen Erreichen eines Wirkspiegels nach nur 3–4 Tagen. Nebenwirkungen sind geringer als bei Phenobarbital, umfassen aber ebenfalls Sedation, Ataxie und Inappetenz. Der Hauptnachteil liegt in den hohen Kosten.

**Levetiracetam** ist wahrscheinlich das einzige Medikament, das nicht nur die Ausbreitung, sondern bereits die Entstehung von Anfällen unterdrückt. Es scheint ein sehr sicheres Medikament für den Hund zu sein, zeigt so gut wie keine Nebenwirkungen (evtl. leichte Sedation) und hat eine große therapeutische Breite. Daher ist ein routinemäßiges Messen des Serumspiegels hier nicht

notwendig. Levetiracetam erreicht bereits nach 1–2 Tagen einen Wirkspiegel. Levetiracetam konnte als „add-on“ in einer Studie mit 14 therapieresistenten Hunden bei 65 % eine Reduktion der Anfallshäufigkeit bewirken. Allerdings ließ diese Wirkung bei  $\frac{2}{3}$  der Patienten nach 4–8 Monaten wieder nach.

**Gabapentin** zeigt ebenfalls wenige Nebenwirkungen in Form von leichter Sedation, Polyphagie und geringer Ataxie. Es kann die Anfallshäufigkeit deutlich reduzieren, den Abstand zwischen den Anfällen verlängern und erreicht bei einigen Hunden eine komplette Anfallsfreiheit. Der Wirkspiegel wird schnell erreicht. Pregabalin, ein Nachfolger von Gabapentin, wurde als „add-on“ an 6 Hunden getestet und führte bei 4 Tieren zu einer mittleren Reduktion der Anfallshäufigkeit von 60 %.

**Felbamat** hat einen weiten therapeutischen Bereich, daher wird die Bestimmung des Serumspiegels von vielen Autoren als nicht relevant angesehen. Jedoch ist nicht ganz ausgeschlossen, dass unter Felbamat in Kombination mit anderen Antikonvulsiva eine Hepatotoxizität auftreten könnte. Felbamat scheint beim Hund sowohl als „add-on“ als auch als Monotherapie effektiv zu sein. Möglicherweise eignet es sich auch zur Therapie partieller Anfälle, allerdings beinhaltete eine entsprechende Studie nur 6 Hunde. Felbamat erreicht ebenfalls sehr schnell einen Wirkspiegel.

**Tabelle 1:** Wichtigste antiepileptische Medikamente für die Anwendung beim Hund (Stand: Juli 2009)

Wirkstoff	initiale Dosierung	frühester Wirkeintritt nach	Spiegelkontrolle (1) Therapiebeginn (2) unter Therapie	ungefähre Kosten pro Monat für Hund mit 20 kg Körpergewicht*
Phenobarbital	2,5 mg/kg, 2-mal tgl.	10–15 Tagen	(1) 14–18, 45, 90, 180 Tage (2) alle 6 Monate	ca. 12 €
Kaliumbromid	20–40 mg/kg, 1-mal tgl. 10–20 mg/kg, 2-mal tgl.	3 Monaten, nach 4 Wochen etwa Hälfte des Steady State erreicht	wenn Ladedosis: nach 2 und 4 Wochen (2) alle 3–4 Monate (1) 1 Woche	ca. 7,50 €
Zonisamid	5 mg/kg, 2-mal tgl., mit Phenobarbital: 10 mg/kg, 2-mal tgl.	3–4 Tagen	(1) 1 Woche	ca. 145–225 € (100 bzw. 50 mg Kapsel)
Levetiracetam	10–20 mg/kg, 3-mal tgl.	1–2 Tagen	nicht notwendig, möglich nach 1 Woche	ca. 85 €
Gabapentin	10 mg/kg, 3-mal tgl.	1 Tag		ca. 28–100 € (800 mg Tabl. bzw. 100 mg Kapsel)
Felbamat	15–20 mg/kg, 3-mal tgl.	1–2 Tagen	(1) 1 Woche	ca. 170 €

\* berechnet für die niedrigste initiale Dosis

## Dauertherapie bei der Katze

### **Altbewährtes**

**Phenobarbital** (1–2,5 mg/kg, 2-mal tgl.) ist weiterhin das Antikonvulsivum der 1. Wahl für die Katze. Die beim Hund bekannte Hepatotoxizität ist für die Katze nicht beschrieben. Die Leber-enzyminduktion ist unbedeutend. In leichter Ausprägung kommen Sedation, Ataxie, Polydipsie, Polyurie und Polyphagie als Nebenwirkungen vor. Sehr selten treten Juckreiz und idiosynkratische Reaktionen, wie Blutbildveränderungen und Hypersensitivitätsreaktion der Haut, auf.

**Diazepam** (0,5–1 mg/kg, 2-mal tgl.) zeigt zwar keine Toleranzentwicklung wie beim Hund, wird aber wegen der Gefahr der akuten Lebernekrose nicht favorisiert. Im Gegensatz zur intravenösen Verabreichung ist die Katze bei oraler Aufnahme und einer Applikation über mehrere Tage besonders gefährdet, auch bei therapeutischer Dosierung ein akutes Leberversagen zu erleiden.

**Kaliumbromid** führt bei 35–42 % der Katzen zu potentiell lebensbedrohlichem Asthma mit eosinophilen Infiltraten und wird daher nicht mehr empfohlen.

### **Neue Hoffnung**

**Levetiracetam** (20 mg/kg, 3-mal tgl.) kann als „add-on“ die Anfallshäufigkeit signifikant reduzieren und bei manchen Katzen auch eine Anfallsfreiheit erreichen. Es wird als sicher und effektiv für die Katze angesehen. Selten treten Lethargie und Inappetenz in milder Form auf, die nach einer Gewöhnungsphase wieder verschwinden. Vereinzelt wurde Levetiracetam auch als Monotherapie zufriedenstellend verwendet.

**Zonisamid** (5–10 mg/kg, 1-mal tgl.) wurde bisher nur in Einzelfällen bei der Katze als „add-on“ angewendet. Es wurde zum Teil erfolgreich eingesetzt, aber es musste auch in manchen Fällen wegen Nebenwirkungen (Anorexie, Durchfall, Erbrechen, Sedation, Ataxie) abgesetzt werden.

Zu **Gabapentin** (5–10 mg/kg, 2-mal tgl.) liegen nur wenige Informationen zu Wirksamkeit und Sicherheit bei der Katze vor. Halbwertszeit und therapeutische Breite sind für die Katze unbekannt.

Besonders bei der Katze sollten nur Antikonvulsiva angewendet werden, zu denen Informationen über ihre Toxizität für Katzen vorliegen.

### **Literatur**

1. Bailey K, Dewey C (2009): The seizing cat: Diagnostic work-up and therapy. J Feline Med Surg. 11: 385-394.
2. Bailey K, Dewey C, Boothe D, Barone G, Kortz G (2008): Levetiracetam as an adjunct to phenobarbital treatment in cats with suspected idiopathic epilepsy. J Am Vet Med Assoc. 232:867-872.
3. Dewey C (2006): Anticonvulsant therapy in dogs and cats. Vet Clin Small Anim. 36:1107-1127.

## Pathology and Pathophysiology of Canine Foraminal Stenosis

**Kaspar Matiasek<sup>\*1</sup>, Frank Steffen<sup>2</sup>, Thomas Götter<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Neuropathology Laboratory, Animal Health Trust, Newmarket (UK); <sup>2</sup>Section of Neurology, Department of Small Animal Clinics, Vetsuisse, Zurich (Switzerland); <sup>3</sup>Small Animal Practice Staufenneck, Piding, (Germany)

Foraminal stenosis (FS) is a common degenerative lumbar spinal disease in large breed dogs and presents with a characteristic gait pattern suggestive of motor nerve involvement, defective proprioceptive signalling and pain. Palliative analgesic treatment by non-steroidal drugs is of limited efficacy whereas surgical decompression by foraminotomy alleviates both motor and sensory dysfunction.

In a vicious cycle, the lumbosacral nerve roots respond to external compression by vasogenic oedema and a perineurial fibrosis, the combination of which inflicts an endoneurial compartment syndrome and adds to the net pressure forces on the nerve fibres. According to Laplace's law the large myelinated fibres are particularly prone to pressure. Due to their anatomical exposure the proprioceptive fibres of the dorsal root suffer first, followed by large motor axons of the ventral root. With perpetuation of the process, proliferative endoneurial changes come into effect. Thereby the circumference of the fascicles builds multiple Renaut bodies which attenuate the pressure on the parenchyma by controlled release of water. Accordingly, MRI images show T2 hyperintense signal that may be misunderstood as inflammatory response. In addition, fibre degeneration and vascular impairment trigger endoneurial fibroplasia and thereby affect the microenvironment of bystander sensory fibers negatively, as one cause of FS associated neuropathic pain. The degree of fibrosis and profile of extracellular matrix determine the necessity of surgical pressure release while the fibre regeneration remains favourable as long as chronic demyelination does not cause secondary axon loss.

Taken together the mode and temporal sequence of FS associated nerve root changes provides a mechanistic understanding for the facets of clinical consequences merging in the so-called "nerve root sign". Fibre selective stages, in the beginning, give way for a broader damage with polymodal fibre involvement at later stages. Therefore pressure and vascular impairment of the nerve roots need to be counteracted as soon as possible in order to guarantee for complete functional recovery. Prolonged dorsal root compression promotes conveyance of non-noxious signals onto the pain pathways (allodynia) and an increased excitability of nociceptive fibres (hyperalgesia). Preliminary investigations render an application of anticonvulsive drugs, acting on gabapentin-sensitive  $\alpha 2\delta$ -calcium channels, a possible option for palliative treatment until causative therapy has been launched. However, successful aetiological treatment requires a foraminotomy.

---

\* kaspar.matiasek@neuropath.org.uk



## Welche neurologische Katastrophe hat eine Chance verdient?

**Thomas Flegel\***

Klinik für Kleintiere, Universität Leipzig

Patienten, die unter neurologischen Erkrankungen leiden, werden häufig mit einer Symptomatik vorgestellt, welche die Lebensqualität signifikant beeinträchtigen oder den subjektiven Eindruck erheblichen Leidens vermitteln, wodurch sehr schnell die Frage aufgeworfen wird, ob dieses Leiden nicht besser vermieden werden sollten. Zusätzlich hat sich bei Tierbesitzern und mitunter auch bei Tierärzten die Überzeugung verbreitet, dass die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten bei Erkrankungen, die das Nervensystem betreffen, sehr begrenzt sind. Diese Einschätzung führt in der Neurologie häufig schneller zu einer Euthanasieentscheidung als dies in anderen Spezialgebieten der Tiermedizin der Fall ist. Die Neurologie hat jedoch in den letzten 20 Jahren eine Entwicklung erfahren, die vermutlich einmalig ist – von einer Disziplin des Hoffens und Abwartens sowie der postmortalen Diagnose zu einer Disziplin diagnosebasierter gezielter Therapien und zunehmender Heilungsquoten.

Dies hat natürlich nicht dazu geführt, dass es möglich wäre, alle neurologischen Erkrankungen erfolgreich zu therapieren, aber wir sind basierend auf der Erfahrung der letzten Jahrzehnte in der Lage, die Prognose einer Erkrankung relativ gut abzuschätzen und somit Patienten, die eine relativ gute Aussicht auf temporäre oder dauerhafte Heilung haben, von solchen mit ungünstiger Prognose zu unterscheiden. Auf dieser Basis sollten wir den Tierbesitzer, der weder die fachliche Qualifikation zur Beurteilung der medizinischen Situation besitzt noch diese emotionale Stresssituation allein bewältigen kann, sinnvoll beraten.

Die Entscheidung darüber, welche „Katastrophe“ eine Chance verdient hat, ist nicht in allen Fällen an der Schwere der neurologischen Symptomatik festzumachen, vielmehr wird sie häufig von der vermuteten Grundkrankheit beeinflusst. Dieser Vortrag bemüht sich, anhand einiger neurologischer Symptomkomplexe Entscheidungshilfen für tierärztliche Empfehlungen an Besitzer zu geben. Dabei werden weniger bestimmte Erkrankungen hinsichtlich Klinik oder Therapie besprochen, sondern vielmehr Entscheidungswege dargestellt, die helfen sollen, den Fall ungünstiger Prognose von einem mit guten Chancen zu unterscheiden, auch wenn initial beide eine ähnliche klinische Symptomatik aufweisen mögen.

### Der gelähmte Hund

Bei Patienten, die wegen der Unfähigkeit zu laufen vorstellig werden, sollte initial zwischen Erkrankung ausgehend vom Nervensystem und extraneuralen Erkrankungen unterschieden werden. Zu letzteren zählen orthopädische, muskuläre und vaskuläre Erkrankungen, die in ihrer klinischen Präsentation den „echten“ neurologischen Erkrankungen sehr ähnlich sein können, aber in der Regel eine wesentlich günstigere Prognose aufweisen.

Zur Unterscheidung ist die Beurteilung der Haltungs- und Stellreaktionen (Überköten der Zehen) von essentieller Bedeutung. Patienten, die diese Reaktionen normal oder nahezu normal ausführen, obgleich sie gelähmt zu sein scheinen, leiden vermutlich nicht an einer Erkrankung des

---

\* flegel@kleintierklinik.uni-leipzig.de

Nervensystems, sondern eher an einer beidseitigen orthopädischen oder muskulären Erkrankung. Beide haben meist eine bessere Prognose als Läsionen des Rückenmarks selbst.

Bei dem Verdacht einer orthopädischen Erkrankung in den Hintergliedmaßen eines scheinbar beiderseits gelähmten Patienten basierend auf normalen Stellreaktion, sollten folgende Probleme, die bilateral auftreten können, in der weiterführenden Diagnostik berücksichtigt werden: Kreuzbandriss, Hüftgelenksdysplasie, Fersensehnenstrangruptur.

Kann bei einem Patienten keines der zuvor genannten Probleme nachgewiesen werden und dennoch ist der Patient mit normalen Stellreaktionen „gelähmt“, sollten als nächstes neuromuskuläre Erkrankungen abgeklärt werden. Mitunter zeigen diese Patienten vorberichtlich oder klinisch eine belastungsabhängige „Lähmung“ oder ihr Versuch sich fortzubewegen, erinnert an das Hoppeln eines Hasen (beide Hintergliedmaßen werden gleichzeitig vorgeführt). Die häufigste Erkrankung, die mit dieser Symptomatik einhergeht, ist die *Myasthenia gravis*.

### **Myasthenia gravis**

Myasthenia gravis führt über die antikörpervermittelte kompetitive Verdrängung des neuromuskulären Transmitters *Acetylcholin* sowie über die Zerstörung von Acetylcholinrezeptoren an der neuromuskulären Endplatte zu einer Schwächung der Impulsübertragung vom Nerv auf den Muskel.

Die Diagnosestellung erfolgt über den Nachweis der Acetylcholinrezeptoren-Antikörper, der hochgradige Verdacht kann jedoch bereits bei einem positiven „Tensilon-Test“ geäußert werden. Kommt es nach der Gabe von *Edrophoniumhydrochlorid* (0,1–0,2 mg/kg i.v.) zu einer temporären Besserung der klinischen Symptomatik, ist *Myasthenia gravis* wahrscheinlich. Mitunter betrifft die Erkrankung auch die Schlund- und Ösophagusmuskulatur, was über den radiologischen Nachweis eines Megaösophagus diagnostisch verwertet werden kann.

Myasthenia gravis ist therapierbar, die Prognose hängt von der Schwere der Symptomatik und dem Auftreten von Begleiterkrankungen (Aspirationspneumonie, Thymom), die bei größeren Hunden häufiger schwieriger zu kontrollieren sind als bei kleineren Rassen, ab. Auch eine vollständige Ausheilung der Erkrankung ist möglich. Ob und wie der Patient auf die Therapie anspricht, ist meist innerhalb der ersten 2–3 Wochen zu beurteilen.

Deutet die klinische Symptomatik dagegen eher auf das Vorliegen einer Rückenmarksläsion (Ausfall der Stellreaktionen), ist eine Vielzahl von unterschiedlichen Erkrankungen differenzialdiagnostisch zu berücksichtigen. Hier sollen jedoch lediglich 2 Erkrankungen Erwähnung finden: die Diskopathie (aufgrund ihrer Häufigkeit), die Faserknorpelembolie (aufgrund ihrer relativ günstigen Prognose trotz mitunter hochgradiger Lähmungserscheinungen).

### **Diskopathie**

Die Prognose einer Bandscheibenerkrankung wird von der Schwere der klinischen Symptomatik und deren Dauer beeinflusst. Selbst eine Plegie (vollständiger Verlust der willkürlichen Motorik) ist bei sofortigem chirurgischen Eingreifen (innerhalb 24 Stunden) mit einer günstigen Prognose assoziiert, wobei ein Heilungserfolg oft nicht mit einer vollständigen Wiederherstellung gleichgesetzt wird, sondern meist als Erlangung der Gehfähigkeit, Schmerzfreiheit und einer vollen Kontrolle über Harn- und Kotabsatz definiert wird.

Geht zusätzlich zur Plegie die Tiefensensibilität verloren (keine bewusste Reaktion bei Applikation eines schmerzhaften Stimulus), ändert sich diese relativ günstige Prognose in Abhängigkeit vom Zeitfaktor. Verlust der Tiefensensibilität von mehr als 24 Stunden (mitunter werden auch 48 Stunden angegeben) wird allgemein mit einer schlechten, aber nicht zwangsläufig infausten Prognose assoziiert. Auch hier kann ein chirurgisches Vorgehen versucht werden, wenn sich die Besitzer der ungünstigen Prognose (Erfolgsrate bei chirurgischer Therapie 5–10 %) und einer langen Rekonvaleszenzphase bewusst sind.

### **Faserknorpelembolie**

Die Faserknorpelembolie führt durch den Verschluss eines Blutgefäßes im Rückenmark durch knorpelähnliches Material, das vermutlich aus einer Bandscheibe stammt, zu einer perakuten neurologischen Symptomatik, die je nach Versorgungsgebiet des betroffenen Gefäßes einige unterschiedlich schwere neurologische Ausfälle verursachen kann. Der Verdacht einer Faserknorpelembolie lässt sich häufig bereits anhand Signalement, Anamnese und neurologischer Untersuchung aussprechen. Erhärtet werden kann dieser Verdacht durch bildgebende Diagnostik, eine definitive Diagnose kann jedoch nur histopathologisch gestellt werden (daher am lebenden Patienten nicht möglich). Die Verdachtsdiagnose stützt sich auf folgende Charakteristika:

- Signalement: junge, erwachsene bis mittelalte Hunde größerer Rassen
- Anamnese: plötzliches Aufschreien und sofortige Lähmung während Aktivität
- neurologische Untersuchung: oft lateralisierte Lähmungserscheinungen ohne Dolenz

Die Prognose dieser Erkrankung ist meistens relativ gut, solange eine lateralisierte Symptomatik vorliegt. Besserungen sind innerhalb 2–3 Wochen auch ohne spezifische Therapie möglich, obgleich Physiotherapie den Heilungsverlauf positiv beeinflusst.

Ungünstig jedoch wird die Prognose dieser Erkrankung, wenn folgende Symptome in Kombination auftreten: bilaterale symmetrische Ausfälle, Läsion befindet sich im Bereich der unteren motorischen Neurone (Ausfall segmentaler Reflexe: Patellarsehnenreflex, Flexorreflex) und Verlust der Tiefensensibilität. Auch hier sind Heilungen noch möglich, aber weniger wahrscheinlich und mit einer sehr langen Rekonvaleszenz verbunden. Letzteres ist in Anbetracht der Tatsache, dass es sich meistens um größere Hunde handelt, oft der limitierende Faktor.

### **Der ältere Hund mit einem akuten Vestibularsyndrom**

Wird ein älterer Hund mit den akuten, typischen Anzeichen eines Vestibularsyndroms vorgestellt (hochgradige generalisierte Ataxie, Kreislaufen, Kopfschiefhaltung und Nystagmus) gibt es 2 Differenzialdiagnosen, die wesentlich wahrscheinlicher sind als der beim älteren Hund oft sofort vermutete Gehirntumor. Diese beiden wesentlicheren Differentialdiagnosen sind:

- geriatrisches Vestibularsyndrom (idiopathisch)
- Hypothyreose

Beide Erkrankungen sind potentiell heilbar, daher sollte den Besitzern solcher älterer Hunde, die mit einer höchst dramatischen vestibulären Symptomatik vorstellig werden (oft wesentlich

eindrucksvoller als bei anderen Ursachen eines Vestibularsyndroms), nicht zu voreilig eine ungünstige Prognose gestellt werden.

Es ist allerdings wichtig, anhand der neurologischen Untersuchung die Wahrscheinlichkeit dieser beiden Erkrankungen von in ihrer Endkonsequenz schwerwiegenden intrakraniellen Läsionen abzugrenzen. Dies ist klinisch oft möglich, da sich die beiden hier besprochenen Erkrankungen (geriatrisches Vestibularsyndrom, Hypothyreose) als peripheres Vestibularsyndrom ohne Anzeichen einer Gehirnbeteiligung manifestieren. Die neurologische Untersuchung fokussiert demnach auf die Feststellung einer Läsion im Gehirn (Ausfall von Stellreaktionen, Ausfall von Kopfnervenfunktionen, vertikaler Nystagmus), gibt es keine solchen Anzeichen, liegt im Umkehrschluss die Vermutung einer der beiden zuvor genannten Erkrankungen nahe. Beide Erkrankungen bessern sich in der Regel, das geriatrische Vestibularsyndrom ohne spezifische Therapie, die Hypothyreose unter oraler Gabe von Levothyroxin (20 µg/kg, bis maximal 0,8 mg, 2-mal täglich).

### **Status epilepticus**

Bei einem Patienten, der im Status epilepticus vorgestellt wird (ein neurologischer Notfall!), ist es entscheidend, ob es sich um einen seit längerer Zeit bekannten Epileptiker handelt oder um einen Patienten, der erstmals epileptische Anfälle zeigt und bei dem eher eine Grunderkrankung vermutet wird. Bei Letzterem wird die Prognose von der Grunderkrankung abhängen, die sich oft erst nach intensiver Diagnostik erschließt, während es sich bei dem bekannten Epileptiker eher um eine vorsichtig günstige Prognose handelt, wenn es gelingt, die Anfallsserie zu unterbrechen, auch wenn dies mitunter eine Vollnarkose über mehrere Stunden erforderlich macht.

Grunderkrankungen, die in epileptischen Anfällen kulminieren können, sind sowohl intrakranielle Läsionen als auch metabolische und toxische Erkrankungen (z.B. Schneckengift-Intoxikation, Permethrin-Intoxikation bei der Katze). Letztere manifestieren sich je nach aufgenommener Dosis mitunter in heftigen Anfallsreihen. Eine aggressive Therapie sollte auch hier angeraten werden, da die Patienten, wenn sie die ersten 24 Stunden überleben, oft vollständig wiederhergestellt werden können.

### **Trigeminusneuritis**

Die Trigeminusneuritis wird häufig erst dann zu einem klinisch wahrnehmbaren Problem, wenn sie sich auf den *Ramus mandibularis* (den motorischen Ast des *Nervus trigeminus*) erstreckt. Eine beidseitige Lähmung desselben manifestiert sich in der Unfähigkeit den Unterkiefer zu schließen, da der *Nervus trigeminus* die Kaumuskulatur innerviert (eine einseitige Lähmung wird kaum auffällig). Das klinische Bild einer permanent offenen Maulspalte durch Trigeminusneuritis lässt sich von einer Erkrankung, die den Kieferschluss mechanisch oder schmerzbedingt beeinflusst, dadurch abgrenzen, dass sich bei der Lähmung der Fang leicht schließen lässt, der Unterkiefer jedoch sofort wieder absinkt, wenn er nicht mehr unterstützt wird und der Unterkiefer einer passiven Öffnung keinerlei Widerstand entgegensetzt. Die Mehrzahl der Hunde mit Trigeminusneuritis leidet an einer selbstlimitierenden idiopathischen Form. Der Patient muss lediglich in seiner Wasser- und Futteraufnahme unterstützt werden (temporäre Maulbinde, Maulkorb). Anzeichen einer Besserung sind innerhalb 1–3 Wochen zu erwarten.

## Femurkopfhalsresektion: Ultima Ratio oder Therapie der Wahl?

### Ulrike Matis\*

Chirurgische und Gynäkologische Kleintierklinik am Zentrum für Klinische Tiermedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München, Lehrstuhl für Allgemeine und Spezielle Chirurgie einschließlich Augenkrankheiten

Die Resektionsarthroplastik des Hüftgelenks erfreut sich in der Kleintierpraxis als einfaches, preiswertes Operationsverfahren nach wie vor großer Beliebtheit. Ganz allgemein wird das Verfahren bei kleinwüchsigen, leichten Tieren als erfolgreich bezeichnet. Seit konzepte, auch auf computergestützten Ganganalysen beruhende Nachuntersuchungen vorliegen, muss diese Aussage aber relativiert werden. Zwar ist die Zufriedenheit der Tierbesitzer überwiegend groß, weil sich die meisten Patienten nach diesem Eingriff gegenüber der präoperativen, von Schmerzen gekennzeichneten Situation funktionell bessern.

Verlässt man sich jedoch nicht nur auf die Aussagen der Tierbesitzer, sondern prüft das Ergebnis selbst mit einer klinisch-orthopädischen Untersuchung, verrät schon die Muskelatrophie, dass aus der entstehenden Syndesmose keine vollständige Wiederherstellung der Gliedmaßenfunktion resultiert. Selbst wenn röntgenologisch eine komplette Entfernung sowohl des Femurkopfes als auch -halses mit reizloser Resektionsfläche dokumentiert werden kann und die Nachuntersuchung keine Dolenz als Lahmheitsursache erkennen lässt, bleibt die Muskelatrophie in aller Regel bestehen. Es ist naheliegend, die nach einer Resektionsarthroplastik regelmäßig auftretende Extensions- und Abduktionshemmung hierfür verantwortlich zu machen.

Die durch den Verlust des Gelenks und durch Narbenzug entstehende Bewegungseinschränkung im Hüftbereich hat aber weniger mit der Größe und dem Körpergewicht des Patienten als der Qualität des Narbengewebes und insbesondere der Stellung des Oberschenkels zum Becken zu tun. Auch beim kleinwüchsigen Tier wird die nach der Resektion zu verzeichnende Schmerzlinderung meist mit funktionellen Einbußen erkauft, die aufgrund der schnellen Schrittfolge aber mit bloßem Auge nicht mehr erkennbar sind. Untersucht man indessen mit einem computerisierten Ganganalysesystem, werden Bewegungsabnormitäten schon im Millisekundenbereich registriert und so Lahmheiten selbst bei kleinsten Hunden nachweisbar.

Umgekehrt kann die Resektionsarthroplastik bei großen Hunden durchaus zufriedenstellend sein, wenn der Oberschenkel sich trotz Verlust des Femurkopfes nicht nach proximal verlagert. Der mit einer Verkürzung der Gliedmaße einhergehende Trochanterhochstand ist gering, wenn zum Zeitpunkt der Resektion schon eine deutlich ausgeprägte Kapselfibrose besteht, wodurch der physiologische Dreh- und Angelpunkt der Beckengliedmaße weitgehend erhalten bleibt. In diesen Fällen kann auch die postoperative Schonung kurzgehalten und frühzeitig mit physiotherapeutischen Übungen begonnen werden, um einer straffen Vernarbung vorzubeugen.

Sind die periartikulären Weichteile dagegen noch unverändert, wie beispielsweise bei frischen Frakturen und Luxationen, lässt sich die Proximalverlagerung des Femurs selbst mit gezielten Raffnähten kaum verhindern, wodurch es nicht nur zur Beinverkürzung, sondern auch zu einer Schwerpunktverlagerung nach der verkürzten Seite hin kommt. In der computerisierten Ganganalyse

---

\* Ulrike.Matis@chir.vetmed.uni-muenchen.de

zeigen diese Tiere oft eine vergrößerte vertikale Bodenreaktionskraft, die nicht als eine bessere Belastung fehlinterpretiert werden darf. Vielmehr ist der höhere Peak der vertikalen Bodenkraft Ausdruck für die verlorengegangene Dynamik und Bewegungsfreiheit im Hüftbereich, die zu einem stockartigen Einsatz der operierten Gliedmaße führt.

Nach unseren Ergebnissen bei 81 Tieren, die durchschnittlich 4 Jahre post operationem klinisch und röntgenologisch nachuntersucht werden konnten (davon 17 Hunde auch im computerisierten Ganganalyselabor), stellt die Resektionsarthroplastik eine Ultima Ratio dar. Selbst bei der Katze konnten wir beispielsweise mit der Osteosynthese von Frakturen des Femurkopfes und -halses ein besseres Resultat erzielen als nach der Femurkopfhalsresektion, obgleich Katzen dank ihrer Kompensationsfähigkeit relativ gut mit einer Hüftsyndesmose zurechtkommen.

Nur wenn keine Rekonstruktion mehr möglich ist oder die Ausgangssituation bereits eine rezidivierend schmerzhaft Coxarthrose erwarten lässt und kein prothetischer Hüftgelenkersatz in Betracht kommt, führen wir noch eine Resektionsarthroplastik durch. Dabei wird sorgfältig darauf geachtet, dass die Resektion vollständig, d.h. einschließlich des Femurhalses erfolgt und dass keine scharfen Kanten zurückgelassen werden.

Die Interposition von Muskelschlingen hat sich nicht als vorteilhaft erwiesen, da ihr Ziel, persistierenden Knochenkontakt zu vermeiden, mit einem größeren chirurgischen Trauma erkaufte wird. Durch vollständige Resektion kann dieser Komplikation meistens vorgebeugt werden. Sollte dennoch bei unbefriedigender Funktion eine schmerzhaft Krepitation nachweisbar sein, empfiehlt es sich nachzuresezieren.

Die Implantation eines künstlichen Hüftgelenks ist bei lege artis durchgeführter Resektionsarthroplastik sehr schwierig und selten erfolgreich. Deshalb sollte der Hüftgelenkersatz nicht als Rückzugsmöglichkeit, sondern als Therapie der 1. Wahl in Betracht gezogen werden, wenn rekonstruierende Maßnahmen nicht möglich oder aussichtsreich sind und keine Kontraindikationen gegen die Alloarthroplastik bestehen (z.B. bakterielle Coxitis). Da Prothesen heute sogar für Miniaturrassen zur Verfügung stehen, stellt der Gelenkersatz selbst beim kleinwüchsigen Patienten das zwar kostspieligere und komplikationsträchtigere, im funktionellen Ergebnis aber überlegene Verfahren dar. Im Gegensatz zur Resektionsarthroplastik wird atrophische Muskulatur nach einer Alloarthroplastik wieder aufgebaut. Unseren Statistiken zufolge erlangen über 90 % der Patienten nach der Implantation einer Hüftprothese wieder ihre uneingeschränkte Funktionsfähigkeit, während nach der Resektionsarthroplastik der Anteil entsprechend guter Resultate unter 40 % bleibt.

## Literatur

1. Off W, Matis U (1997): Resektionsarthroplastik des Hüftgelenks bei Hunden und Katzen. Tierärztl Prax 1997; 25:379-87.
2. Matis U, Strodl S (2004): Femoral head and neck fractures in cats. Abstract of the 12<sup>th</sup> ESVOT Congress, 10.-12.09.2004. Vet Comp Orthop Traumatol 2005; 18:A10.
3. Matis U, Holz I (2008): Cemented total hip replacement in small dogs – The European experience. 14<sup>th</sup> ESVOT Congress, 10.-14.09.2008, Munich Germany, 12.09.2008.
4. Matis U, Holz I, Kosfeld HU, Reindl S (2008): Zementierte TEP – noch aktuell? 23. VÖK-Jahrestagung, 20.-21.09.2008, Salzburg, 21.09.2008.
5. Matis U, Nuss K (2008): Welche Bedeutung hat die Ganganalyse? – Eine Bewertung. 54. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Kleintiermedizin, 25.-28.09.2008, Düsseldorf, 28.09.2008.

## **Die Hüftgelenksdysplasie des Hundes**

### **Operieren, wenn der Hund noch gesund scheint? Was ist wann indiziert?**

**Ingo Pfeil\*, Katja Erb, Andreas Starke, Sabine Schulz, Jan Land, Anna Koch**

Tierärztliche Klinik Dresdner Heide

#### **Einleitung**

Die Hüftgelenksdysplasie des Hundes entsteht in den ersten Lebenswochen durch eine mangelnde biomechanisch formative Kraft des Femurkopfes auf das zu diesem Zeitpunkt noch weiche, formbare Acetabulum.

Die Ursachen der HD sind multifaktoriell bedingt: Genetische Disposition, Umweltfaktoren und Ernährung spielen hier eine Rolle. Bisher ist es in Deutschland üblich, die Hunde auf HD erst in einem Alter von 1 Jahr zu untersuchen, obwohl sie schon wesentlich früher erkranken und die Pathophysiologie weit fortgeschritten ist. Die folgenden Ausführungen sollen die Entstehung, die diagnostischen Tests auch vor dem 1. Lebensjahr und die daraus resultierenden Indikationen von Therapien aufzeigen.

#### **Pathophysiologie**

Der mangelnde formative Reiz des Femurkopfes ist durch eine Laxizität der Weichteilstrukturen des Hüftgelenks oder durch vermehrte Antetorsion und Valgusstellung des Femurhalses bedingt, die wiederum zu einer vermehrten Laxizität der Hüfte führen. Ernährungsbedingte Faktoren sind z.B. exzessive Kalzium- und Energie-Fütterungen. So konnten mit restriktiver Fütterung 50 % weniger radiologische Zeichen einer HD nach 2 Jahren festgestellt werden, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe die ad libitum gefüttert wurde.

In der ersten Phase der HD kommt es zu einer Überdehnung der Gelenkkapsel und ihrer Bänder mit einer einhergehenden Subluxation des Femurkopfes. Röntgenologisch sind in diesem Stadium noch keine Osteoarthritiszeichen zu sehen. Durch die Überdehnung der Gelenkkapsel entstehen Mikrorisse, die narbig ausheilen und später zu einer Gelenkkapselfibrose führen. In diesem Stadium sind sehr viele Hunde oft symptomlos. Durch die Subluxationen werden im Hüftgelenk subchondrale Frakturen und Mikrofrakturen am Acetabulumrand verursacht sowie der Knorpel Scherkräften ausgesetzt, die wiederum eine Osteoarthritis auslösen, welche mit der Zeit fortschreitet. In einer gewissen Übergangszeit der vollständigen Gelenkkapselfibrose und der noch nicht so weit fortgeschrittenen Osteoarthritis (OA) sind die meisten Hunde symptomlos bis dann der Schmerz der fortgeschrittenen OA zu einer Lahmheit führt.

#### **Klinik**

In den ersten Lebensmonaten kann die HD eine hochgradige bis keine Lahmheit verursachen. Kaninchenhoppeln, „Gelenkklacken“, schnelle Ermüdung und Probleme beim Aufstehen und Springen können festgestellt werden.

---

\* felidog@gmx.de

Es kann ein Schmerz bei Hüftrotation und Hüfthyperextension, letzteres ist nicht allein hüftspezifisch, ausgelöst werden. Bei Druck von unten auf das Knie kann eine am Trochanter major fühlbare Subluxation, das sogenannte „Ortolani-Zeichen“, palpiert werden.

Beim Subluxationstest wird der Daumen am Os Ileum abgestützt und gleichzeitig hebt die Handfläche innen am proximalen Femur den Femurkopf nach außen, während die andere Hand lateral am Knie dieses fixiert. Dabei wird die Hüftgelenkkapsel gedehnt und der Hund reagiert mit Schmerz (hüftspezifisch).

In Narkose wird der Subluxationswinkel, der ein Maß für den Winkel der Abflachung des Acetabulumrands darstellt, bestimmt. Gleichzeitig wird der Reduktionswinkel, der ein direktes Maß für die Gelenkkapselüberdehnung darstellt, ermittelt. Die Hunde sind dabei auf den Rücken zu legen, der Femur senkrecht zur Körperachse zu stellen und ein milder Druck wird auf das Knie ausgeübt. Bei HD-erkrankten Hunden luxiert hierbei die Hüfte. Durch langsame Abduktion der Gliedmaße wird palpatorisch oder optisch der Punkt bestimmt, bei dem der Femurkopf wieder in die Pfanne zurückspringt. Dieser Abduktionswinkel wird zur Senkrechten gemessen und stellt den Reduktionswinkel dar. Anschließend wird der Femur adduziert und festgestellt, bei welchem Winkel der Femurkopf subluxiert. Dieser sogenannte Subluxationswinkel stellt den Winkel dar, mit dem die Hüfte bei einer Dreifachosteotomie (Zweifachosteotomie) mit Pfannendachschwenkung geschwenkt werden muss.

Wenn die an HD erkrankten Hunde etwas älter sind, laufen sie in aller Regel erstmal symptomlos. Erst bei fortgeschrittener OA werden sie wieder auffällig. Erste Symptome sind ein Leistungsabfall nach 10–15 Minuten Auslauf, Probleme beim Springen. Zwischendurch können die Tiere immer wieder unauffällig sein. „Sie laufen mal gut und mal schlecht“. In dieser Phase zeigen die Hunde in aller Regel keine oder nur eine undeutliche Lahmheit. Schreitet die OA weiter fort, sind in aller Regel auch mittelgradige Stützbeinlahmheiten zu beobachten. Sollte in dieser Zeit zusätzlich ein Kreuzbandriss oder ein Cauda-Equina-Kompressionssyndrom auftreten, ist der Schmerz dieser akuten Erkrankungen übergeordnet. Eine echte Subluxation kann aufgrund der Gelenkkapselfibrose nicht mehr nachweisbar sein.

## **Röntgen**

Die konventionelle ventrodorsale HD-Aufnahme bei gestreckten Hintergliedmaßen und eingedrehten Knien sollte bei gesunden Hunden eine Abdeckung des Femurkopfs von 50–60 % zeigen. Osteoarthritiszeichen, wie z.B. Abflachung des Acetabulumrands, Morgan-Linie, Osteophyten-nachweis und mangelnde Abdeckung, sind hier bei mittlerer und schwerer HD einfach festzustellen. Bei geringen Graden der HD sowie in der Frühphase kann dies nicht direkt zu sehen sein, da eine echte OA noch nicht existiert oder so minimal ist, dass sie unter der röntgenologischen Nachweisbarkeit liegt. Zudem ist die Gelenkkapsel bei einer v/d-gestreckten Aufnahme eingedreht, sodass eine wirkliche Laxizität nicht nachweisbar ist. Allerdings sind in neueren Publikationen Methodiken aufgezeigt, mit der die Laxizität im jungen Alter von 4–8 Lebensmonaten nachweisbar wird. Alle Methoden können an dieser Stelle nicht aufgeführt werden. Im folgendem werden 2 exemplarisch beschrieben: 1. der Distraktionsindex von Gail Smith mit einer Variation von Mark Flückiger und 2. die dorsale Acetabulumrand-Darstellung (DAR).



Beim Distraktionsindex werden die Hunde narkotisiert in Rückenlage gelegt, die Femoren in eine Position von 80° gebracht und durch ein zwischen die Femoren gelegter Platzhalter ein Hebel auf das Hüftgelenk ausgeübt. Hierbei subluxiert die Hüfte. Eine Variation ohne Platzhalter nach Mark Flückiger ist, die Femoren in einen Winkel von 60° zu extensieren und dabei einen Druck von circa 6 kg auf das Hüftgelenk auszuüben. Auf der Röntgenaufnahme werden nun die Mittelpunkte zweier Kreise, die genau über das Acetabulum und über den Femurkopf gelegt werden, bestimmt. Die Distanz der beiden Mittelpunkte (D) wird gemessen und durch den zu messenden Radius des Femurkopfkreises geteilt. Man erhält den Distraktionsindex. Werte unter 0,3 sagen eine gesunde Hüfte voraus, Werte zwischen 0,3–0,5 bilden einen Graubereich und lassen keine Aussage auf eine zukünftige HD zu. Werte > 0,5 deuten mit über 80 %iger und solche mit > 0,7 mit 100 %iger Wahrscheinlichkeit auf eine zukünftige HD hin.

Bei der DAR-Aufnahme wird röntgenologisch der dorsale Acetabulumrand und damit die meist belastete Zone dargestellt. Der Hund wird in Bauchlage bei nach kranial gestreckten Hintergliedmaßen und leicht angehobenen Sprunggelenken gelagert. In dieser Position steht das ganze Becken senkrecht zum Röntgentisch und der Zentralstrahl wird auf das Hüftgelenk gerichtet. Auf dem Röntgenbild wird eine Linie zwischen den beiden lateralen Kanten beider Acetabula gezogen. Eine weitere Linie wird über die obere laterale Kante des Acetabulums gezogen, da hier das Acetabulum fast gerade ist. Der Winkel beider Linien wird gemessen. Winkel < 7,5° deuten auf ein gesundes Acetabulum hin, der Graubereich liegt zwischen 7,5–15°, Winkel > 15° sind beweisend für eine Abflachung des Acetabulumrands.

### **Untersuchungszeitpunkt**

Ein früher Untersuchungszeitpunkt sollte mit 16–18 Wochen Lebensalter sein und Bedarf der Aufklärung bei den Hundehaltern, da nach den obigen Ausführungen die Laxizität schon nachweisbar ist. Alle oben genannten klinischen und röntgenologischen Untersuchungen sollten durchgeführt werden. Das Dilemma besteht darin, dass die meisten Hunde noch keine Lahmheit zeigen. Ein allgemeiner Irrtum der Besitzer ist das HD erst mit 1 Jahr festgestellt werden und sich HD noch „auswachsen“ kann.

### **Indikationen und Therapie**

#### **Juvenile Symphysiodese des Os pubis:**

Diese Therapie besteht in dem chirurgischen Verschluss der Wachstumsfuge des Os pubis in einem Alter von 16 bis maximal(!) 20 Wochen. Das Wachstum des Os pubis wird gestoppt und nur die Wachstumsfugen im Acetabulum bleiben aktiv und führen zu einer deutlich besseren Überdachung des Femurkopfs durch das Acetabulum. Dieser Eingriff ist mit sehr wenig Morbidität verbunden. Nachteil ist, dass der Beckenkanal eingeengt wird. Den Besitzern ist vom Tierarzt vertraglich aufzuerlegen, mit diesen Hunden nicht zu züchten. Die Autoren führen bei Rüden immer eine gleichzeitige Samenstrangdurchtrennung durch.

#### **Dreifach- oder Zweifachosteotomie mit Pfannendachschwenkung**

Dieser Eingriff ist indiziert, wenn die 20. Lebenswoche vorbei ist, eine Laxizität nachweisbar wird, aber noch keinerlei Osteoarthritiszeichen vorhanden sind! Nachweis von Osteoarthritiszeichen stellen eine Kontraindikation dar! In aller Regel ist die Indikation in einem Lebensalter von 5–8 Monaten gegeben. In seltenen Fällen auch älter, wenn man einen sehr milden Verlauf einer HD hat.

Entgegen früheren Publikationen, die einen Schwenkwinkel von 45–60° vorschlugen und dabei im Alter immer eine Arthrose entwickelten, wird dieses nicht mehr beobachtet bei Schwenkwinkel von nur 20–30°. Der Schwenkwinkel sollte dem Subluxationswinkel bei den klinischen Tests in Narkose entsprechen oder dem röntgenologisch bestimmten DAR-Winkel. Es wird als erstes das Os pubis osteotomiert, anschließend das Os ischii und anschließend das Os ileum osteotomiert und dieses mit einer Winkelplatte versorgt, sodass es zu einer bessern Überdachung des Femurkopfs kommt. Der Nachteil der Methodik besteht in der hohen Morbidität aufgrund des instabilen Beckenrings, sodass oft erst eine Seite operiert wird und nach 6 Wochen die 2. Seite geplant werden kann. Zu diesem Zeitpunkt kann oft an dieser eine Arthrose nachgewiesen werden und stellt dann eine Kontraindikation zur Dreifachosteotomie dar. Eine deutliche neuere Verbesserung der OP-Technik besteht darin, bei noch offenen Wachstumsfugen, lediglich eine **Zweifachosteotomie** durchzuführen. Dabei wird auf die Osteotomie des Os ischii verzichtet. Die noch offene Wachstumsfuge ist so flexibel, dass sie eine Schwenkung des Os ileum zulässt. Hierdurch wird der Beckenring stabil gehalten. Die Morbidität sinkt deutlich und beide Seiten können gleichzeitig versorgt werden. Komplikationen bestehen im Ausriss der Schrauben aus dem noch sehr weichen Knochen. Dieses wird sich verbessern, da neue winkelstabile Implantate und in verschiedenen Winkeln ansetzbare Schrauben in der Entwicklung sind. Dieser Eingriff ist sehr invasiv und der Erfolg hängt sehr stark von der Compliance des Patienten und der Besitzer ab. Daher muss der Besitzer sorgfältig aufgeklärt werden.

### **Denervation/Goldakupunktur**

Bei beiden Eingriffen sollen die Schmerzen der Hüftgelenkscapsel oder des Hüftgelenks vermindert werden. In anatomischen Studien konnte gezeigt werden, dass die ventrale Gelenkkapsel am meisten gedehnt wird und daher auch den meisten Schmerz verursacht. Die dorsale Denervation durchtrennt aber nur die Nerven der dorsalen Gelenkkapsel. Zudem unterbrechen diese Eingriffe nicht die Pathophysiologie der HD, da die Subluxationen auf den Knorpel wirkende Scherkräfte und Mikrofrakturen nicht verhindert werden. Sollten sie schmerzlindernd sein, werden sie eher die OA fördern, da der Hund die Subluxationen nicht mehr spürt und sich trotz des entzündeten Gelenks belastet. Randomisierte Studien mit Plate-Force-Analysen zeigen bisher keine wesentlich messbaren Effekte und beide Eingriffe sind daher abzulehnen.

### **Literatur**

Die Literatur kann beim Autor erfragt werden.

## Arthroskopie: einfach nur hip?

**Peter Böttcher\***

Klinik für Kleintiere, Universität Leipzig

Die arthroskopische Diagnostik und Therapie von Gelenkpathologien ist in der Humanmedizin Standard. Dabei reicht das Anwendungsgebiet vom Zehengelenk bis zum Handwurzelgelenk. Im Gegensatz zur Arthrotomie entsteht bei der Arthroskopie ein geringerer Weichteilschaden, womit eine nur punktuelle Narbenbildung, eine geringe peri- und postoperative Morbidität und geringere Kosten verbunden sind, da die Eingriffe zum Teil ambulant durchgeführt werden können.

Der in der Humanmedizin sehr wichtige Aspekt der verbesserten Kosmetik bei Anwendung minimal-invasiver Verfahren ist für die Anwendung in der Tiermedizin von untergeordneter Bedeutung. Allerdings sollte man dabei die subjektive Einschätzung des Besitzers nicht außer Acht lassen. Dieser verbindet häufig mit einem groß angelegten und evtl. unästhetisch vernähten Hautschnitt ein hohes Maß an Invasivität und Morbidität. Andererseits muss man sich immer wieder bewusst machen, dass auch ein arthroskopischer Eingriff nicht zwangsläufig minimal-invasiv für das Gelenk ist. Bei unzureichender Übung und suboptimalen Sichtverhältnissen kann die Arthroskopie maximale Invasivität mit signifikanter Schädigung des Gelenks bedeuten!

In der Kleintierorthopädie sind das Ellbogen-, Knie- und Schultergelenk des Hundes die am häufigsten gespiegelten Gelenke (Beale *et al.* 2003). Daneben wird noch das Sprunggelenk routinemäßig arthroskopiert. Die Arthroskopie des Hüftgelenks und des Karpus stellen bisher die Ausnahme dar. Berichte über den Einsatz der Arthroskopie bei der Katze finden sich nur vereinzelt.

### Morbidität

Dieser Frage sind Bubenik *et al.* (2002) für das Ellbogengelenk und Hoelzer *et al.* (2004) für das Kniegelenk nachgegangen. In beiden Untersuchungen wurden gesunde Hunde im Rahmen eines Tierversuchs in 2 Gruppen unterteilt. In der einen Gruppe wurde das Gelenk arthrotomiert und in der anderen arthroskopiert. Beim Kniegelenk erfolgten zudem die Durchtrennung des vorderen Kreuzbandes und die anschließende Rekonstruktion mit einem extraartikulären Fadenzügel. Prä- und postoperativ wurde mittels Kraftmessplatte der Grad der Lahmheit objektiviert. Für das Ellbogengelenk konnte weder in Bezug auf den Grad noch auf die Dauer der postoperativen Lahmheit ein Unterschied zwischen den beiden Operationstechniken festgestellt werden. Dagegen war beim Kniegelenk die Lahmheit in ihrer Intensität und Dauer nach parapatellarer Arthrotomie ausgeprägter als nach arthroskopischer Exploration. Somit stellt die Kniegelenksarthroskopie in der Tat ein minimal-invasives und atraumatisches Verfahren dar. Dagegen stellt eine Arthrotomie des Ellbogengelenks keinen entschiedenen Nachteil in Bezug auf die damit verbundene Invasivität dar.

Entsprechende Studien für das Schulter-, Karpal-, Tarsal- oder Hüftgelenk des Hundes liegen nicht vor.

### Diagnostische Sicherheit

Generell wird für die Arthroskopie angenommen, dass die Ausleuchtung des Gelenks deutlich besser ist als in der Arthrotomie (Beale *et al.* 2003). Die mit der Arthroskopie verbundene optische

---

\* boettcher@kleintierklinik.uni-leipzig.de

Vergrößerung der Strukturen (ca. Faktor 10) wird als weiterer Vorteil bei der Visualisierung intraartikulärer Pathologien angesehen (Meyer-Lindenberg *et al.* 2003).

### Schultergelenke

Die Darstellung ligamentärer Schäden am Schultergelenk ist klinisch anspruchsvoll (Devitt *et al.* 2007). Arthrotomisch das Schultergelenk umfassend zu explorieren ist unmöglich, da die arthrotomischen Zugänge zur Schulter nur einen eingeschränkten Einblick erlauben. Somit muss im Vorfeld die Lokalisation der Pathologie eingegrenzt werden. Im Gegensatz dazu erlaubt die Arthroskopie die Beurteilung aller Gelenkkompartimente. Durch das Einführen eines Palpationshakens besteht zudem die Möglichkeit, die Strukturen abzutasten.

### Ellbogengelenk

Die verbesserte Visualisierung subtiler Veränderungen mithilfe der Arthroskopie wird von Meyer-Lindenberg *et al.* (2003) als entscheidender Vorteil bei der Diagnostik und Therapie ellbogendysplastischer Veränderungen angesehen. Insbesondere zur Feststellung radio-ulnarer Inkongruenzen hat sich die Arthroskopie gegenüber den anderen Verfahren (Röntgen, CT) als überragend herausgestellt (Werner *et al.* 2008). Allerdings ermöglicht die Ellbogenarthroskopie im Gegensatz zum Schultergelenk keinen „Rundumblick“. Die spezielle Anatomie des Ellbogengelenks bedingt, dass für eine umfassende Exploration neben dem üblichen medialen Zugang auch ein kranio-lateraler und kaudaler Zugang angelegt werden müssen. Diese sind aber nur in seltenen Ausnahmefällen indiziert.

### Kniegelenk

Die Feststellung subtiler Kreuzbandveränderungen bei palpatorisch stabilem Kniegelenk sowie die Darstellung okkultter Meniskusläsionen stehen im Vordergrund. Insbesondere die minimal-invasive Diagnostik von Meniskuspathologien hat den Einsatz der Kniegelenksarthroskopie in den letzten Jahren vorangetrieben. Diesbezüglich konnten Pozzi *et al.* (2008) für die Arthroskopie im Vergleich zur Arthrotomie eine deutlich bessere „Trefferquote“ feststellen. Im Vergleich zur MRT-Untersuchung sowie Sonographie schneidet die Arthroskopie auch besser ab (Luther *et al.* 2008; Böttcher *et al.* 2009). Somit wird die Arthroskopie als klinischer Goldstandard definiert (Luther *et al.* 2008). Die Anwendung interner oder externer Distraktionshilfen zur Aufweitung des Gelenkspalts und Abhalten des retropatellaren Fettkörpers kann die Präzision der arthroskopischen Meniskusdiagnostik noch weiter verbessern (Böttcher *et al.* 2009; Gemmill & Farrell 2009).

## **Funktionelles Ergebnis nach Arthroskopie**

Hier gibt es nur wenige aussagekräftige Studien und in der Regel erfolgt kein direkter Vergleich von Arthroskopie und Arthrotomie.

### Schultergelenk

Neben der verbesserten Diagnostik ligamentärer Pathologien am Schultergelenk ermöglicht die arthroskopische Behandlung von Bizepssehnenpathologien sowie Bandinstabilitäten gute funktionelle Ergebnisse (Wall & Taylor 2002). Das arthroskopische Débridement von OCD-Läsionen ist in über 91 % der Fälle mit einer sehr guten Prognose verbunden, wobei bilaterale Veränderungen gleichzeitig versorgt werden können (Olivieri *et al.* 2007).

### Ellbogengelenk

Meyer-Lindenberg *et al.* (2003) verglichen die Arthroskopie und Arthrotomie zur Behandlung von medialen Koronoidpathologien sowie OCD-Läsionen der Trochlea humeri in über 400 Fällen. Die arthroskopierten Tiere zeigten radiologisch eine geringere Progression der Osteoarthritis und ein leicht besseres funktionelles Ergebnis. Für die besseren Ergebnisse nach Arthroskopie machen die Autoren die detailliertere Diagnostik und verbesserte visuelle Kontrolle des intraartikulären Eingriffs (Küretage, Osteotomie des medialen Kronfortsatzes) verantwortlich.

### Kniegelenk

Am Kniegelenk bestimmen die sekundären Meniskusschäden das funktionelle Ergebnis. Somit kommt der präzisen Diagnostik solcher Veränderungen eine hohe Bedeutung zu (Ertelt & Fehr 2009). Aber auch die schonende Resektion veränderter Meniskusanteile ist für das funktionelle Ergebnis von Relevanz. In einer prospektiven klinischen Studie verglichen Ertelt & Fehr (2009) die Ergebnisse nach arthroskopischer und arthrotomischer Teilmeniskektomie. In der Arthrotomiegruppe waren 87 % der Tiere 6 Monate postoperativ ohne Lahmheit, wohingegen die Tiere mit arthroskopischer Teilmeniskektomie nur in 65 % der Fälle lahmfrei waren. Der enge Gelenkspalt und die damit verbundene Gefahr, substanzielle Schäden an den angrenzenden Gelenkflächen zu setzen, sind wohl für das unbefriedigende Ergebnis verantwortlich. Aus diesem Grund verwendeten wir in allen Fällen eine externe Distraktionshilfe (Böttcher *et al.* 2009).

### **Zusammenfassung**

Subjektiv wie auch objektiv stellen wir fest, dass der Einsatz der Arthroskopie bei der Diagnostik und in vielen Bereichen auch bei der Therapie artikulärer Pathologien Vorteile im Vergleich zur Arthrotomie bietet. Dies bedeutet aber nicht, dass ein arthrotomisch durchgeführter Eingriff per se „schlecht“ ist. Im Gegenteil, nur in erfahrenen Händen stellt die Arthroskopie ein effektives und sicheres Verfahren dar.

### **Literatur**

1. Beale BS, Hulse DA, Schulz KS, Whitney WO (2003): Small Animal Arthroscopy. Philadelphia, Pennsylvania, Elsevier Science.
2. Böttcher P, Brühshwein A, Winkels P, Oechtering G, Ludewig E (2009): Investigation of meniscal integrity in dogs with naturally occurring cranial cruciate ligament disease by use of low-field MRI: a prospective study with arthroscopy as gold standard. *Vet Surg.* 38:E1.
3. Böttcher P, Winkels P, Oechtering G (2009): A novel pin distraction device for arthroscopic assessment of the medial meniscus in dogs. *Vet Surg.* 38:595-600.
4. Bubenik LJ, Johnson SA, Smith MM, Howard RD, Broadstone RV (2002): Evaluation of lameness associated with arthroscopy and arthrotomy of the normal canine cubital joint. *Vet Surg.* 31:23-31.
5. Devitt CM, Neely MR, Vanvechten BJ (2007): Relationship of physical examination test of shoulder instability to arthroscopic findings in dogs. *Vet Surg.* 36:661-668.
6. Ertelt J, Fehr M (2009): Cranial cruciate ligament repair in dogs with and without meniscal lesions treated by different minimally invasive methods. *Vet Comp Orthop Traumatol.* 22:21-26.
7. Gemmill TJ, Farrell M (2009): Evaluation of a joint distractor to facilitate arthroscopy of the canine stifle. *Vet Surg.* 38:588-594.

8. Hoelzler MG, Millis DL, Francis DA, Weigel JP (2004): Results of arthroscopic versus open arthrotomy for surgical management of cranial cruciate ligament deficiency in dogs. *Vet Surg.* 33:146-153.
9. Luther JK, Cook CR, Cook JL (2008): Comparison of diagnostics for meniscal pathology in cranial cruciate deficient stifles.
10. Meyer-Lindenberg A, Langhann A, Fehr M, Nolte I (2003): Arthrotomy versus arthroscopy in the treatment of the fragmented medial coronoid process of the ulna (FCP) in 421 dogs. *Vet Comp Orthop Traumatol.* 16:204-210.
11. Olivieri M, Ciliberto E, Hulse DA, Vezzoni A, Ingravalle F, Peirone B (2007): Arthroscopic treatment of osteochondritis dissecans of the shoulder in 126 dogs. *Vet Comp Orthop Traumatol.* 20:65-69.
12. Pozzi A, Hildreth III BE, Rajala-Schultz PJ (2008): Comparison of arthroscopy and arthrotomy for diagnosis of medial meniscal pathology: an ex vivo study. *Vet Surg.* 37:749-755.
13. Wall CR, Taylor R (2002): Arthroscopic biceps brachii tenotomy as a treatment for canine bicipital tenosynovitis. *J Am Anim Hosp Assoc.* 38:169-175.
14. Werner H, Winkels P, Grevel V, Oechtering G, Böttcher P (2009): Sensitivity and specificity of arthroscopic estimation of positive and negative radio-ulnar incongruence in dogs: an in-vitro study. *Vet Comp Orthop Traumatol.* accepted May 2009.

## Kreuzbandruptur bei Katze und kleinem Hund: Gibt es Unterschiede zum großen Hund?

### Ulrike Matis\*

Chirurgische und Gynäkologische Kleintierklinik am Zentrum für Klinische Tiermedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München, Lehrstuhl für Allgemeine und Spezielle Chirurgie einschließlich Augenkrankheiten

Während beim Hund Bandläsionen des Kniegelenks zu über 90 % das vordere Kreuzband betreffen und hier vorwiegend auf einer schleichenden Desintegration der Bandstruktur beruhen, findet man bei Katzen häufig polytraumatisierte Kniegelenke mit Verletzung nicht nur des Ligamentum cruciatum craniale, sondern oft beider Kreuzbänder, des medialen und/oder lateralen Kollateralbandes sowie einer oder beider Menisken. In jüngerer Zeit mehren sich jedoch Berichte über Spontanrupturen nur des vorderen Kreuzbandes auch bei der Katze, die an einen degenerativen Riss denken lassen. Vor allem übergewichtige Tiere und Katzen mit einem steilen Tibiaplateau erscheinen hierfür prädisponiert.

Vergleicht man klein- und großwüchsige Hunderassen, so besteht der gravierendste Unterschied für den Therapeuten in der relativ häufigen Kombination von Kreuzbandruptur und Patellaluxation. Grundsätzlich kann eine Medialverlagerung der Kniescheibe Folge der vorderen Kreuzbandruptur sein. Meistens ist jedoch bei den kleinwüchsigen Hunden die vordere Kreuzbandruptur Folge einer Luxatio patellae medialis congenita, die jahrelang nur zu der typischen intermittierenden Lahmheit geführt hatte, dann aber im Alter von 6 oder 7 Jahren plötzlich zu einer stärkeren, permanenten Lahmheit mutiert.

Diagnostisch bestehen keine wesentlichen Unterschiede zum großen Hund. Der Nachweis der Schubladeninstabilität gelingt bei kleinen Tieren meist ohne Sedation oder Narkose, allerdings sollten Katzen für eine detaillierte klinisch-orthopädische Untersuchung aufgrund der besonders beim Polytrauma sehr schmerzhaften Situation hierfür narkotisiert werden. Und man sollte beim kleinen Hund grundsätzlich schon am stehenden Tier den Sitz der Patella seitenvergleichend prüfen. Der Schweregrad einer kongenitalen Patellaluxation, die meistens an beiden Kniegelenken ausgeprägt ist, lässt sich am besten bestimmen, wenn die spontane Luxationsneigung unter Anspannung des Quadrizeps untersucht wird.

Röntgenologisch werden bei ausgeprägter Instabilität die Gelenkpartner nicht selten in Fehlstellung abgebildet, ohne dass hierfür Stressaufnahmen erforderlich sind. Bei isolierter vorderer Kreuzbandruptur kann jedoch nur eine Verbreiterung des Kapselschattens als Zeichen der vermehrten Gelenkfüllung auffällig sein. Ist das hintere Kreuzband isoliert rupturiert, wie bei Katzen vergleichsweise häufig der Fall, kann auch eine Abrissfraktur des Apex patellae als Begleitläsion vorliegen. Darüber hinaus zeigt sich der hintere Kreuzbandriss der Katze bei der

---

\* Ulrike.Matis@chir.vetmed.uni-muenchen.de

Röntgenuntersuchung gleichfalls oft schon durch eine abnorme Stellung der Knochenenden – hier im Sinne der hinteren Schublade.

Die Therapie der Kreuzbandruptur ist seit Jahrzehnten Gegenstand kontroverser Diskussionen. Während beim hinteren Riss in der Regel konservative Maßnahmen genügen, ist für die Läsion des Ligamentum cruciatum craniale meist operatives Vorgehen indiziert. Unseren Untersuchungen nach gilt dies auch für die Katze und den kleinwüchsigen Hund, obgleich die konservative Therapie in der Literatur hier wiederholt als ausreichend beschrieben wurde. Das „**Cleaning up**“ als ältestes Verfahren wird bei chronischen, kaum mehr instabilen Läsionen nach wie vor praktiziert. Es beschränkt sich auf die Entfernung noch vorhandener Bandreste und von geschädigten Meniskusteilen, die bei der Roll-Gleitbewegung inkarzerieren können und die Sekundärarthrosen fördern. Rekonstruktionen des Kreuzbandes durch Naht der Stümpfe haben sich als nicht durchführbar erwiesen. Transossäre Nahttechniken kommen jedoch zur Reinsertion der seltenen, traumatisch bedingten knöchernen Ausrisse am tibialen oder femoralen Ansatz in Betracht, kombiniert mit einer entlastenden extraartikulären Stabilisierung.

**Extraartikuläre Operationsverfahren** – Gelenkkapsel und parapatellare Faszienraffung, Drahtnähte oder Fadenzügel von der Fabella zur Tuberositas tibiae und die Kranialverlagerung des Fibulakopfes – haben den Vorteil einer relativ einfachen Durchführbarkeit und gegenüber intraartikulären Verfahren geringeren Traumatisierung des Kniegelenks. Nachteilig ist, dass sie die Schubladenbewegung in aller Regel nur temporär limitieren. Auch beim plastischen **Kreuzbandersatz** kommt es postoperativ sehr häufig zu einer erneuten Instabilität. So bieten autogene Transplantate, wie z.B. der häufig verwendete Faszienstreifen, von vornherein nicht die Festigkeit eines normalen Kreuzbandes und erfahren während des Umbaus eine weitere Schwächung, wodurch es meistens zur Dehnung oder Ruptur des Ersatzbandes kommt. Synthetische Materialien besitzen zwar eine gute Initialstärke, jedoch reduziert sich nicht selten auch diese durch Lockerung der Prothesenverankerung oder Verschleiß. Das Ziel einer dauerhaften Wiederherstellung der anatomischen Situation wird deshalb mit keinem Ersatzverfahren zuverlässig erreicht. Selbst durch Kombination von intra- und extraartikulärer Stabilisierung lassen sich arthrotische Veränderungen nach einem Riss des vorderen Kreuzbandes nicht verhindern. Von Glücksfällen abgesehen entsteht bei allen konventionellen Operationsverfahren in der postoperativen Phase wieder eine Instabilität, die (erneut) zu einem Meniskusschaden führen kann.

In jüngerer Zeit setzen sich zunehmend **Umstellungsosteotomien** durch, die eine muskuläre Kompensation der Schubladenbewegung ermöglichen. Bei der von Slocum und Devine entwickelten Korrektur des Tibiaplateaus (Tibial Plateau Leveling Osteotomy – TPLO) wird die kraniale Translation des Schienbeins während der Belastung aufgehoben. Dadurch kann auf die Stabilisierungsfunktion des vorderen Kreuzbandes verzichtet werden. Das Verfahren erlaubt darüber hinaus eine dreidimensionale Korrektur von Achsenfehlern. Diese Möglichkeit kann vor allem bei kleinwüchsigen Hunden mit begleitender Patellaluxation genutzt werden, indem das distale Segment nach außen rotiert und so einer Transposition der Tuberositas tibiae nach lateral entsprechend die Zugrichtung des M. quadriceps korrigiert wird. Ob zusätzlich eine konventionelle Arthrotomie mit



Keilvertiefung der Trochlea ossis femoris erforderlich ist, richtet sich nach dem Schweregrad der Patellaluxation und der mit der TPLO erzielten Achsenkorrektur.

Ohne spezifische Indikation verzichten wir heute bei der TPLO auf eine Arthrotomie. Den prophylaktischen Meniskusschnitt („meniscal release“) führen wir gleichfalls nicht mehr durch. Wenn jedoch a priori eine Meniskusläsion diagnostiziert wurde bzw. vermutet wird, erfolgt eine Öffnung des Gelenks. Ein wesentlicher Vorteil der TPLO ist, dass die mit der Umstellungsosteotomie erzielte Stabilität erhalten bleibt, wodurch sich die Korrektur einer zusätzlichen Patellaluxation vereinfacht. Bei den konventionellen Operationsverfahren ist das Risiko einer Reluxatio patellae größer, da erneut eine vordere Schubladenbewegung auftreten kann, die ihrerseits die Medialverlagerung der Kniescheibe begünstigt. Umgekehrt rezidiert ohne erfolgreiche Korrektur der Patellaluxation auch die vordere Schublade bei den konventionellen Operationsverfahren schon nach kurzer Zeit. Am ehesten hat sich unter den konventionellen Techniken noch die Transposition des Fibulakopfes bewährt, da dieses Verfahren nicht nur der vorderen Tibiattranslation, sondern auch der bei Insuffizienz des vorderen Kreuzbandes ausgeprägten Einwärtsdrehung der Tibia entgegenwirkt. Kombinationstechniken mit Transposition der Tuberositas tibiae und Kranialisierung des Fibulakopfes sind dennoch rückfallgefährdeter als Korrekturen mit Umstellung des Tibiaplateaus.

Selbst bei der Katze hat sich die TPLO als ein sehr gutes Verfahren erwiesen, das den Tieren weniger Schmerzen bereitet als etwa intraartikuläre Techniken. Wenn keine zusätzliche Arthrotomie durchgeführt werden muss, tritt innerhalb sehr kurzer Zeit eine funktionelle Erholung ein. Bei sehr ausgeprägten Instabilitäten muss die TPLO allerdings mit zusätzlichen Raffnähten kombiniert werden und es gibt bislang noch zu wenig Erfahrung, ob diese Umstellung bei polytraumatisierten Kniegelenken mit gleichzeitiger Ruptur des hinteren Kreuzbandes und eines oder beider Seitenbänder sinnvoll ist. In diesen Fällen führen wir häufig noch den Kunststoffersatz des Ligamentum cruciatum craniale nach Westhues durch. Für den isolierten Riss des vorderen Kreuzbandes kann die TPLO aber auch für Katzen ohne Einschränkungen empfohlen werden. Zu beachten ist hier, dass der Knochenschnitt nicht zu weit kranial erfolgt, damit die bei Sprüngen der Katze unter starker Zugspannung stehende Tuberositas tibiae nicht frakturiert. Es gibt im Handel inzwischen kleine TPLO-Platten der 1,5 mm Schraubendimension, bei denen die proximalen Plattenlöcher eng beieinander liegen, sodass der Sägeschnitt ausreichend kaudal geführt werden kann.

Unseren Untersuchungen und Erfahrungen nach bietet die TPLO sowohl bei Hunden unterschiedlicher Größe als auch der Katze einen Schutz für die Menisken, der bei traumatisierten Kniegelenken eine Meniskusreinsertion an der Gelenkkapsel ermöglicht und das Risiko eines sekundären, erst nach der Operation entstehenden Meniskusschadens minimiert. Wir vermuten in dieser meniskusprotektiven Eigenschaft einen wesentlichen Grund für die nach TPLO vergleichsweise geringe Arthroseprogression.

## Literatur

1. Matis U (2005): Erkrankungen des Kniegelenks beim Hund. Tierärztl Prax ; 33 (K): 227-34.
2. Matis U, Brahm-Jorda T, Jorda C, Köstlin R (2004): Radiographic evaluation of the progression of osteoarthritis after tibial plateau leveling osteotomy in 93 dogs. Abstract of the 12<sup>th</sup> ESVOT Congress, 10.-12.09.2004. Vet Comp Orthop Traumatol 2005; 18:A32.

3. Matis U, Adriany E, Brahm-Jorda T, Jorda C, Köstlin R (2006): TPLO – Can we quantify outcome with radiographs and computerized gait analysis? Proceedings ECVS 15<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting, 29.06.-01.07.2006, Seville, Spain, 01.07.2006.
4. Matis U (2008): Korrekturosteotomien in der Kreuzbandchirurgie – Haben konventionelle Methoden ausgedient? Vortragsband 54. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Kleintiermedizin, 25.-28.09.2008, Düsseldorf, 28.09.2008.

## Amputationen bei Hund, Katze und Heimtier

### Michael Fehr\*

Klinik für Heimtiere, Reptilien, Zier- und Wildvögel und Klinik für Kleintiere, Tierärztliche Hochschule Hannover

Amputationen gehören nicht nur nach Ansicht von Chirurgen zu den weniger beliebten operativen Eingriffen bei Hund, Katze und Heimtieren. Dies hängt einerseits mit der Indikation zusammen, weil dies z.B. nach einem Trauma als einzige Notfallmaßnahme unvermeidlich ist oder dieses Vorgehen als elektive Therapiemaßnahme den „golden Standard“ darstellt (wie z.B. bei Vorliegen eines primären muskuloskelettalen Tumors). Andererseits müssen die Tierbesitzer auf die mit der Amputation einhergehende Funktionseinbuße vorbereitet bzw. auf den (Funktions-)Verlust der betreffenden Gliedmaße bzw. des Schwanzes hingewiesen werden. Ausgenommen davon sind bestimmte Amphibien (Urodela, z.B. Axolotl) und Reptilien (Echsen, einige Schlangen, 13 von 20 bekannten Familien; McConnachie & Whiting 2003), die zur Teil- oder vollständigen Regeneration solcher verlorengegangener Körperteile in jedem Lebensalter fähig sind (Clause & Capaldi 2006). Dabei imponiert insbesondere die Fähigkeit erwachsener Spezies zur vollständigen Regeneration auch des Rückenmarks.

Die Indikation zur Amputation basiert häufig auf dem klinischen Befund einschließlich der Krankengeschichte sowie auf radiologischen Veränderungen, insbesondere von lytischen Knochenprozessen. Dass diese Befunde jedoch unspezifisch sind, zeigen verschiedene Untersuchungen, die nachweisen konnten, dass z.B. eine Knochenlyse der 3. Phalanx bei malignen (Plattenepithelkarzinom, Melanom, Adenokarzinom etc.) und benignen (Epidermalzyste, Keratoakanthom) sowie bei inflammatorischen Prozessen vorkommt (Aronsohn & Carpenter 1990; Wobeser *et al.* 2007 a). Insbesondere bei Hunden großer bzw. Riesenrassen mit akuter Lahmheit und Katzen mit chronischer, therapieresistenter Lahmheit sollten zuvor im Rahmen des Staging neben den bildgebenden Verfahren (Röntgen: Thorax 3 Ebenen, Ultraschall: lokale Lymphknoten, Abdomen, ggf. CT) die notwendigen hämatologischen und blutchemischen ggf. auch Harn-Untersuchungen sowie die zytologische Feinnadeldiagnostik (Tumor, regionaler Lymphknoten) erfolgen. Dieselbe Vorgehensweise empfiehlt sich auch bei Kleinsäufern oder Reptilien mit vergleichbarer Symptomatik (Fisher 2007).

### Zehenamputation

Bedingt durch die diffizile anatomische Situation im Zehenbereich und die Schwierigkeiten der Differenzierung zwischen entzündlichem oder neoplastischem Prozess fällt die Entscheidung zur Amputation in dieser Region rascher, als an anderen Lokalisationen. Dabei verweisen die wenigen für die **Katze** vorliegenden Untersuchungen (Gottfried *et al.* 2000; Van der Linde-Sipmann & Van den Ingh 2000) zur Amputationsindikation überwiegend auf epitheliale Tumoren (Karzinome der Lunge). In der kürzlich erschienen Untersuchung von Wobeser *et al.* (2007b) von eingesandten Zehenamputationen bei Katzen sind 63 von 85 Einsendungen neoplastischer Natur, 60 (95,2 %)

---

\* michael.fehr@tiho-hannover.de

davon maligne Plattenepithelkarzinome sind mit  $n = 15$  (23,8 %) am häufigsten mit einer Überlebenszeit von 73 Tagen, gefolgt von Fibrosarkomen mit  $n = 14$  (22,2 %), Adenokarzinomen, meist als Metastase eines Bronchialkarzinoms mit  $n = 13$  (20,6 %), Osteosarkomen und Hämangiosarkomen mit jeweils  $n = 5$  (7,9 %), Mastzelltumoren  $n = 4$  (6,3 %), malignen Histiozytomen, Riesenzelltumoren sowie Hämangiomen mit jeweils  $n = 2$  (3,2 %). Diese Resultate lassen die einzige Konsequenz zu, dass bei Katzen mit notwendigen Zehenamputationen unbedingt eine Pathologie einzuleiten ist. Untersuchungen für den **Hund** weisen überwiegend Plattenepithelkarzinome und seltener Melanome nach (Henry et al. 2005). Wobeser et al. (2007a) untersuchen eine größere Fallzahl, die zeigt, dass von 404 untersuchten Zehenamputationen 296 neoplastisch ( $n = 233/77,7$  % maligne) verändert waren. Am häufigsten traten Plattenepithelkarzinome mit  $n = 10$ , v.a. bei schwarzhaarigen großwüchsigen Hunden wie auch Teckeln (36,3 %, 11 von 42 mit Metastasen), Melanome  $n = 52$  (17,3 %, mittlere Überlebenszeit 365 Tage), Weichteilsarkome  $n = 29$  (29,7 %) und Mastzelltumoren mit  $n = 20$  (20,6 %) auf.

Bei **Kleinsäugetern** und **Reptilien** besteht die Indikation für eine Zehenamputation überwiegend auf einem chronischen, den Knochen einbeziehenden Panaritium bzw. einer Abszedierung, selten auch aufgrund fremdkörper-/abschnürungsbedingter Nekrosen.

### Gliedmaßenamputation

Vor einer Amputation sollte abgeklärt werden, inwieweit die verbleibende(n) Gliedmaße(n) erkrankt sind, gegebenenfalls sollte auch eine Körpergewichtsreduktion erfolgen. Daneben sollte eine Metastasierung ausgeschlossen werden. Selbst ein künstlicher Gelenkersatz (TEP) oder eine Femurkopfhalsresektion an der kontralateralen Gliedmaße (Carpenter et al. 1996) schließen eine Amputation nicht aus. Hilfreich ist es auch, wenn dem Tierbesitzer per Video zuvor gezeigt wird, wie sich ein Tier mit 3 Gliedmaßen nach einer Amputation bewegen kann.

Indikationen bei Hund und Katze stellen Neoplasien (v.a. Knochentumoren), Gliedmaßenlähmungen mit und ohne Automutilationen oder auch ischämische Nekrosen nach inadäquater Verbandstherapie dar. Zurzeit gilt die Gliedmaßenamputation in Verbindung mit der Chemotherapie als Standard der Behandlung von Osteosarkomen bei **Hund** (Coomer et al. 2009) und **Katze**.

Vorgehensweise:

Der Patient verliert mit der Amputation neben dem Gewebe eine wesentliche Menge erythrozyten- und elektrolythaltiger Flüssigkeit, dies gilt insbesondere bei entzündlich veränderter Gliedmaße. Eine entsprechende präoperative Labordiagnostik sowie peri- und postoperative Therapiemaßnahmen sind deshalb erforderlich. Blutungen sind durch exakte Gefäßdarstellungen und Ligaturen zu vermeiden bzw. unverzüglich zu stillen. Zudem unterstützt eine zunächst die Arterien betreffende Ligatur den Rückfluss des in der Gliedmaße vorhandenen Blutvolumens, andererseits sollte bei einer malignen Indikation zunächst die Venen ligiert werden, um eine Tumordissemination zu vermeiden. Daneben sollten größere Nervbahnen vor einer Durchtrennung mit einem Lokalanästhetikum infiltriert werden (Weigel 2002). Hautnekrosen infolge inadäquater Blutstillung, fehlender Drainage oder auch aufgrund des Wundödems, zu straffer Weichteiladaptation oder durch fehlerhaft angelegten Verband können eine Nachoperation erfordern.

Hintergliedmaßenamputationen erfolgen im proximalen Drittel des Femurs, weil so die Genitalien männlicher Tiere besser geschützt sind (Weigel 2002) oder im Hüftgelenk. Grundsätzlich sollte vermieden werden, dass ein Gliedmaßenstumpf zurückbleibt und der betroffene Patient versucht, diesen zu belasten. Die Erfahrungen zeigen, dass dann Wundkomplikationen auftreten, die eine

„Nachamputation“ erfordern. An der Vorderhand sollte die Gliedmaße einschließlich Skapula amputiert werden, da dies einfacher und rascher gelingt, zudem können die gelenknahen Lymphknoten leichter entfernt werden.

#### Kleinsäuger

Die Amputation von Vordergliedmaßen stellt bei allen Spezies, die die Nahrung ergreifen (z.B. Hamster, Chinchilla, Degu, Igel etc.), eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität dar und sollte deshalb abgelehnt bzw. je nach Einzelfall auch durchgeführt werden. Ergeben sich Hinweise für ein neoplastisches Krankheitsgeschehen, dann sollte ein Staging (v.a. Röntgen, Ultraschalluntersuchung) erfolgen. Hintergliedmaßenamputationen werden funktionell gut kompensiert, die Vorgehensweise orientiert sich an der bei Hund und Katze.

#### Reptilien

Gliedmaßenamputationen können an Vorder- oder Hintergliedmaßen funktionell gut kompensiert werden. Sie erfolgen auf Höhe des Schulter- oder Hüftgelenks, aber auch distale Amputationen sind möglich und führen zu funktionell weitgehend befriedigenden Resultaten. Dies gilt in besonderer Weise für Sumpf- und Wasser-(Meeres-)schildkröten. Zu beachten ist, dass der stumpfbedeckende Hautlappen möglichst von der mechanisch mehr belasteten Gliedmaßenhälfte über den Amputationsstumpf geführt und dann mit dem gegenüberliegenden Wundrand vernäht wird. Bei Landschildkröten hat sich das Anbringen von Gleitschienen oder Abstandshaltern (z.B. einer Kugelrolle) am amputationsnahen Plastron bewährt, da so die mechanische Belastung des Bauchpanzers verringert wird. Nach dem Eingriff sollte eine Rehabilitation in größeren Aquarien, Pools oder Teichen erfolgen, insbesondere wenn eine Auswilderung angestrebt wird.

#### **Schwanzamputation**

Der Schwanz spielt eine wichtige Rolle im Rahmen der Fortbewegung, bei sozialer und sexueller Interaktion und bei bestimmten Tierarten (wie z.B. Geckos) auch als fettreiches Energiedepot.

#### Hund und Katze:

Indikationen zur teilweisen bzw. vollständigen Schwanzamputation bei Hund oder Katze stellen traumatische Läsionen (v.a. bei langschwänzigen, schwach behaarten Hunden, wie z.B. Doggen), traumatische oder iatrogen-/verbandsbedingte Durchblutungsstörungen, profunde Infektionen mit Osteomyelitiden, Neoplasien (Osteom), seltener auch Schwanzfaltenpyodermien oder bei Katzen ausgedehnte Kreuzbein-/Schwanzwirbelluxationsfrakturen dar. Bei einer Teilamputation sollten üblicherweise mindestens 2–3 cm gesundes Restschwanzgewebe zum Verschluss der Amputationswunde zur Verfügung stehen. Bei Patienten mit Schwanzabrissen, Schwanzfaltenpyodermie, rezidivierenden Schwanzverletzungen sollte auf Höhe des Anus amputiert werden. Wenn möglich, sollte ein dorsaler Wundflap den Amputationsstumpf bedecken.

#### Kleinsäuger:

Der Verlust der Schwanzhaut durch unsachgemäßes Handling führt beim Kleinsäuger (Hamster, Degu, Ratte etc.), wenn nicht unverzüglich eine Amputation erfolgt, zur Schwanznekrose. Daneben können Bissverletzungen, selten auch Osteome (Frettchen) vorkommen und eine Amputation erfordern.

Reptilien:

Schwanzverletzungen und -nekrosen bei Reptilien stellen die Indikation zur Amputation dar, dabei sind besondere physiologische und anatomische Gegebenheiten zu beachten: So existieren bei vielen Echsenspezies präformierte Frakturzonen mit Ausnahme kloakennaher Wirbel an allen kaudalen Schwanzwirbeln, hier können auch passiv nach iatrogenen Manipulation intravertebrale Frakturen entstehen (Bellairs & Bryant 1985). Beim operativen Vorgehen sollten diese Regionen bevorzugt werden, da der Blutverlust, z.B. dort durch spezialisierte arterielle Klappen und Sphinkter, reduziert wird (Arnold 1984). Zu beachten ist, dass infolge des Schwanzverlustes und des nachfolgenden Regenerationsprozesses bei vielen Tieren eine reduzierte Fluchtgeschwindigkeit mit der Folge einer höheren Mortalitätsrate vorliegt, Echsen zeigen eine größere Fluchtdistanz zum Prädator (Cooper 2003).

**Literatur**

1. Arnold EN (1984): Evolutionary aspects of tail shedding in lizards and their relatives. *J Nat Hist* 18: 127-169.
2. Aronsohn MG, Carpenter JL (1990): Distal extremity melanocytic nevi and malignant melanomas in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 26: 605-612.
3. Bellairs d'a, Bryant SV (1985): Autotomy and regeneration in reptiles. In: Gans C, Billet F ed., *Biology of reptilian*, Vol. 15, New York, John Wiley and Sons. 301-410.
4. Carpenter LG, Oulten SA, Piermattei DL (1996): Femoral head and neck excision in a dog that had previously undergone contralateral hind limb amputation. *J Am Vet Med Assoc* 208: 695-696.
5. Clause A, Capaldi EA (2006): Caudal autotomy and regeneration in lizards. *J Exp Zool* 305A: 965-973.
6. Coomer A, Farese J, Milner R, Liptak J, Bacon N, Lurie D (2009): Radiation therapy for canine appendicular osteosarcoma. *Vet Comp Oncol* 7 (1): 15-27.
7. Cooper WE (2003): Shifted balance of risk and cost after autotomy affects use of cover, escape, activity, and foraging in the keeled earless lizard (*Holbrookia pripinqua*). *Behav Ecol Sociobiol* 54: 179-187.
8. Gottfried SD, Popovitch CA, Goldschmidt MH, Schelling C (2000): Metastatic digital carcinoma in the cat: a retrospective study of 36 cats (1992-1998). *J Am Anim Hosp Assoc* 36: 501-509.
9. Henry CJ, Brewer WG, Whitley EM, Tyler JW, Oglivie GK, Norris A, Fox LE, Morrison WB, Hammer A, Vail DM, Berg J (2005): Canine digital tumors: a Veterinary Comparative Oncology Group retrospective study of 64 dogs. *J Vet Intern Med* 19: 720-724.
10. McConnachie S, Whiting MJ (2003): Costs associated with tail autotomy in an ambush foraging lizard, *Cordylus melanotus melanotus*. *Afr Zool* 38: 57-65.
11. Van der Linde-Sipman JS, Van den Ingh TS (2000): Primary metastatic carcinomas in the digits of cats. *Vet Q* 3:141-145.
12. Weigel JP (2002): Amputations. In: Slatter D: *Textbook of Small Animal Surgery*. 3rd ED, Saunders, Philadelphia, 2180-2190.
13. Wobeser BK, Kidney BA, Powers BE, Withrow SJ, Mayer MN, Spinato MT, Allen AL (2007 a): Diagnoses and clinical outcomes associated with surgically amputated canine digits submitted to multiple veterinary laboratories. *Vet Pathol* 44 (3): 362-365.
14. Wobeser BK, Kidney BA, Powers BE, Withrow SJ, Mayer MN, Spinato MT, Allen AL (2007 b): Diagnoses and clinical outcomes associated with surgically amputated feline digits submitted to multiple veterinary laboratories. *Vet Pathol* 44 (3): 362-365.

## Invagination: Entero-Plikatur oder nicht? Und was gibt es sonst noch Neues/Altes in der Magen-Darm-Chirurgie

**Martin Kramer\*, Cetina Thiel, Nadja Wunderlin**

Klinikum Veterinärmedizin, Klinik für Kleintiere der Justus-Liebig-Universität Gießen

### Invagination

Unter einer Invagination versteht man das Einstülpfen eines Darmabschnitts (Intussuszeptum) in einen weiter davor liegenden Darmabschnitt (Intussuszipiens). Invaginationen treten besonders bei jungen Tieren (< 1 Jahr), hervorgerufen durch Parasitenbefall und Enteritiden (z.B. Parvovirose), auf. Bei älteren Tieren entsteht eine Invagination meist durch Tumoren (nicht selten im Bereich des Zäkums).

Klinische Anzeichen sind die eines obstruierenden Fremdkörperileus, insbesondere blutiger Durchfall auch intermittierend, Vomitus, akutes Abdomen, Kachexie und auch Hypoalbuminämie (bei chronischem Geschehen).

Häufig kann eine Invagination als zylindrische Masse im kranialen oder mittleren Abdomen palpirt werden. In den Leerröntgenaufnahmen kann ggf. ein Masseneffekt nachgewiesen werden, ansonsten entspricht das Bild, dem bei einem Fremdkörperileus. Mit Kontrastmittel kann die Diagnose erleichtert werden, jedoch ist sie seit der Sonographie nicht mehr notwendig, da deren Bild einer Invagination pathognomonisch ist. Das so genannte Target-Phänomen im Ultraschall zeichnet sich dadurch aus, dass sich mehr als 5 Schichten in dem veränderten Darmabschnitt nachweisen lassen, die sich abwechselnd reflexarm und reflexreich darstellen.

Sobald eine Invagination diagnostiziert wird, muss das Tier stabilisiert und danach eine Operation durchgeführt werden. Zu beachten ist, dass auch mehr als nur eine Invagination vorkommen kann. Manuelle Reponierung mit vorsichtigem Zug und Druck wird versucht. Wenn die Invagination nicht lösbar ist, die Gefäße und der Darm nekrotisch oder zerrissen sind oder ein Tumor die Ursache ist, wird der Darm reseziert.

Differenzialdiagnosen sind der Fremdkörperileus, der Volvulus, die Torsion oder Inkarzeration, Adhäsion, Strikturen, Abszess, Granulom, Hämatom, Neoplasie, kongenitale Malformation und der Ileus sekundär nach Entzündung (z.B. Parvovirose).

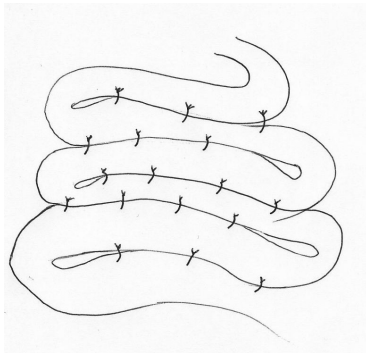
Nach einer Laparotomie wird der betroffene Darmabschnitt aus der Bauchhöhle herausgelagert und versucht den betroffenen Darmabschnitt auszumassieren. Wichtig dabei ist, dass man nicht nach vorne zieht, sondern von hinten schiebt! Lässt sich der Darm nicht leicht ausmassieren, bringt man das Gewebe durch abwechselnde kalte und warme Spülungen zum Abschwellen. Besteht die Invagination schon länger und sind die Verklebungen zu stark, lässt sich der Darm nicht mehr ohne einreißen der Wand lösen, ggf. ist eine Darmresektion nötig. Ist ein Tumor die Ursache für die Invagination, ist eine Darmresektion angezeigt. Bei jungen Tieren kann eine weiterhin bestehende Enteritis zu einer Re-Invagination führen. Ist ein Tumor die Ursache, kann dieser bereits gestreut haben. Die Prognose ist abhängig von der Tumorart. Allgemein ist die Prognose bei einer Invagination gut.

---

\* martin.kramer@vetmed.uni-giessen.de

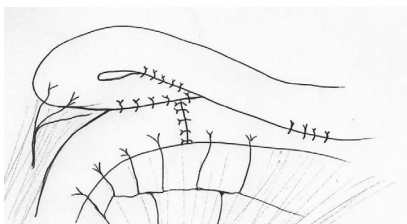
**Plikation (Indikation: Rezidivgefahr bei Invagination durch starke Peristaltik)**

Eine Plikation ist die Serosa-zu-Serosa-Adhäsion von Darmschlingen mittels Einzelheften. Sie wird eingesetzt, um einer Invagination vorzubeugen. Dies findet besonders dann Anwendung, wenn die Darmmotorik intra operationem deutlich gesteigert ist. Die Darmschlingen werden vom distalen Duodenum bis zum Ileum in Schleifen nebeneinander gelegt. Wichtig ist, dass die Schleifen nicht zu eng gelegt werden. Im Abstand von 6–10 cm werden Einzelhefte zwischen den parallel liegenden Darmanteilen gesetzt, die das Darmlumen nicht perforieren. Achtung: Keine zu „scharfen“ Kurven kreieren. Die Prognose ist gut. Als Komplikation kann es durch die Fixierung des Darmes zu einem Ileus kommen.

**Serosal Patching (Indikation: großer Wunddefekt, Gefahr der Nahtdehiszenz)**

Serosal Patching ist die Anlagerung der antimesenterialen Seite eines gesunden Darmabschnitts über eine Nahtlinie oder einen Organdefekt. Es soll am Darm die Fibrinanlagerung unterstützen, vor Undichtigkeit schützen und die Blutversorgung fördern. Zusätzlich kann es ebenfalls eine Invagination verhindern. Es wird am Darm bei fraglicher Dichtigkeit oder nach Nahtdehiszenz (nach Enterotomie, Enterektomie, Biopsie) angewendet.

Es werden eine oder mehrere Darmschlingen verwendet. Wichtig ist, dass die Schleifen locker liegen, um zu starken Zug, Verdrehung oder Abknickung des Darms und der Blutgefäße zu verhindern. Werden mehrere Darmschlingen verwendet, werden diese zuerst aneinander adaptiert. Bei der Naht sollten Submukosa, Mukosa und Serosa durchstochen werden. Gesunde Darmschlingen werden über die abzudeckende Stelle gelegt und ebenfalls mit Einzelheften oder fortlaufender Naht adaptiert. Die Prognose ist gut.





## **Stapler und Clips in der Darmchirurgie beim Kleintier**

### **Stapler:**

Die ersten Stapler wurden 1908 von Hümer Hüllt in Budapest eingesetzt. Das Grundprinzip für Ihre Entwicklung lag in der Minimierung des Chiruriefelds durch gastrointestinalen Inhalt (Magen- und Duodenum-Resektion). Dieses Konzept wurde in den letzten Jahrzehnten modifiziert und immer weiter verbessert, sodass sie für vielerlei Organe angewendet werden können.

Eine elegante, sehr schnelle, aber auch sehr kostenintensive Nahttechnik lässt sich mit sogenannten Staplern durchführen. Diese Stapler werden schon seit langem vor allem in der Kolikchirurgie beim Pferd eingesetzt (Seit-zu-Seitanastomose nach Enterektomie). Obwohl seit langem bekannt, setzen sie sich erst jetzt langsam auch in der Kleintierchirurgie durch.

Mechanische, stapelnde Instrumente stellen effektive Ergänzungen zu manuellen Nahttechniken für eine ganze Reihe von Weichteilgeweben dar. Stapler werden heutzutage für verschiedene chirurgische Einsatzgebiete in der Veterinärmedizin verwendet. Beispiele sind gastrointestinale Anastomosen, Hautappositionen, pulmonäre, kardiovaskuläre und hepatische Resektionen. Die meisten dieser Stapler platzieren eine versetzte Doppelreihe kleiner Klammern (Titan, Draht, resorbierbare synthetische Klammern) in das Gewebe.

Es stehen Stapler zur Verfügung, die Gewebe zwischen 2 Klammerreihen durchtrennen. Diese werden beim Anlegen von Darmanastomosen verwendet (Seit-zu-Seit-Anastomose).

Ligierende Stapler, mit oder ohne schneidende Eigenschaften, sind bei jeglichen Prozederen geeignet, welche den Verschluss von multiplen Gefäßen zur Aufgabe haben.

Magen: Indikationen für Stapler im Bereich des Magens sind Erkrankungen wie Nekrose, Tumor oder Invagination. Wenn der Magen mit kleineren tubulären Strukturen verbunden werden soll, werden für die Anastomosen zirkuläre Stapler-Systeme eingesetzt. Lineare Systeme werden für größere Magendefekte verwendet (einfache Gastrotomie oder partielle Gastrektomie).

Darm: Beim Dünndarm sind Volvulus, Invagination, Tumor, Trauma, Fremdkörper mit Perforation und Nekrose und beim Dickdarm ileokolische Invagination, zäkale Inversion, Strikturen, Divertikel, Tumor, Megakolon, Volvulus und Trauma die Hauptindikationen.

Vorsicht ist geboten, da das zu stapelnde Gewebe nicht zu groß sein darf, da es sonst zum Niederbruch des Systems kommt. Das gestapelte Gewebe muss vorsichtig und gründlich kontrolliert werden, um Mängel in der gestapelten Naht erkennen zu können, gegebenenfalls müssen sie übernäht werden.

### **Clips**

Die erste Beschreibung solcher Liga Clips war 1911 durch Cushing. Er verwendete Silberclips zur Blutstillung bei einer operativen Entfernung eines Gehirntumors. Ligierende Clips dienen der Unterstützung anderer chirurgischer Maßnahmen (z.B. Nahtligaturen, Stapler), um Blutungen zu minimieren bzw. zu stoppen.

Zur Ligatur von Gefäßen, z.B. einer Milzexstirpation, können verschiedenste Nahtmaterialien angewandt werden. Diese Clips sind eine Möglichkeit, wenn sehr schnell operiert werden muss (z.B. schwere Blutungen). Sie sind häufig aus Titan oder Stahl erhältlich, was auch langfristig nicht zu Fremdkörperreaktionen führt.

Es werden aber auch resorbierbare Clips angeboten, die zum Beispiel aus PDS bestehen (Polyglactin 910 und Polydioxanon). Diese Form der Clips besitzt ein integrales Verschluss-System und ist ebenfalls sehr sicher, effektiv und gewebeverträglich. Sie sind nach ca. 7 Monaten vollständig

abgebaut und haben den Vorteil, dass sie eine ggf. später durchzuführende Magnetresonanztomographie nicht stören.

Hauptvorteil der Liga Clips ist die Möglichkeit der Applikation in sehr schwierig zugänglichen Regionen der Abdominal- oder Thoraxhöhle (z.B. Pankreas oder Teilresektion des rechten Leberlappens). Die Clips besitzen eine sehr gute Festigkeit, gute strukturelle Stabilität und Sicherheit. Die verwendeten Clips sind V-förmig, zeigen eine nur minimale Gewebereaktion und besitzen eine große Festigkeit und Sicherheit.

Hauptindikationen in der Kleintierchirurgie sind: Kastration, Splenektomie, Mastektomie, Amputation, Tumorentfernung, Nephrektomie, intestinale Resektionen und Leberbiopsien.

Potentielle Nachteile der Clips sind die falsche Wahl der Größe der Metallklammer im Verhältnis zum verschließenden Blutgefäß und das sie für immer im Gewebe bleiben. Sie dürfen nicht verwendet werden bei Blutgefäßen mit einem Diameter über 11 mm.

### **Literatur**

1. Bellah JR (1994): Surgical stapling of the spleen, pancreas, liver and urogenital tract. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 24, 375.
2. Bojrab MJ (1988): Metal hemostatic clips in modern veterinary surgery. *Vet. Rep.* 1, 2.
3. Cushing H (1911): The control of bleeding in operations for brain tumours with the description of silver clips for the occlusion of vessels inaccessible to the ligature. *Ann. Surg.* 54, 1.

## **Laser in der Urologie – vom ektopen Ureter bis zur Steinertrümmerung**

**Gerhard U. Oechtering\*, Johanna P. Hueber, Claudia Schlueter**

Klinik für Kleintiere, Universität Leipzig

### **Geschichte**

Einstein haben wir die seit 1916 bekannten theoretischen Grundlagen zu verdanken, die uns das Phänomen des Laserlichtes verstehen lassen. Erst 1960 kam es zu ersten praktischen Anwendungen, und nur 6 Jahre später erfolgte der erste Einsatz in der Urologie bei dem die Wirkung von Laserlicht auf die Schleimhaut der Hundeblyse untersucht wurde. Seitdem hat sich die diagnostische und therapeutische Verwendung von Laserlicht in der Urologie bei Mensch und später auch beim Tier rasant verbreitet.

### **Eigenschaften von Laserlicht**

Ein Laser ist eine künstliche gerichtete Strahlenquelle. Laserlicht entsteht durch gezielte Anregung von Atomen und der dadurch stimulierten Emission von Photonen. Dieser Prozess kann in verschiedenen Medien stattfinden (Gas, Festkörper, Farbstoffe und Halbleiter). Die Eigenschaften des Laserlichts werden wesentlich vom verwendeten Medium bestimmt. Vom sichtbaren Licht unterscheidet sich Laserlicht durch 3 Eigenschaften:

1. Kohärenz (alle Photonen befinden sich in der gleichen Phase, sind also „schwingungsgleich“)
2. Kollimation (Parallelrichtung von Lichtstrahlen)
3. Monochromasie (gleiche Wellenlänge und damit Einfarbigkeit)

### **Wirkung von Laserlicht auf Gewebe-Laser-Gewebe-Interaktion**

Die Interaktion zwischen Gewebe und Laserlicht ist sehr komplex. Spezifische Gewebeeigenschaften (Wassergehalt, Dichte, Pigmentierung, Durchblutung) beeinflussen das „Resultat“ ebenso wie etwa die Wellenlänge des verwendeten Lasers. Abhängig davon, in welchem Gewebe der jeweilige Laser sein Absorptionsmaximum hat, wird unter anderem die Eindringtiefe in das Gewebe beeinflusst. Wird das Laserlicht nur teilweise absorbiert, kann es weiter in das Gewebe eindringen und beispielsweise eine tiefere Koagulation bewirken (Diodenlaser), bei vollständiger Absorption an der Gewebeoberfläche wird die gesamte Energie absorbiert und bei minimaler Eindringtiefe wird der schneidende (karbonisierende) Charakter des Laserlichts voll genutzt (CO<sub>2</sub>-Laser). Besonders bei der intraluminalen Anwendung von Diodenlasern müssen dem Anwender die Zusammenhänge zwischen koagulierender und karbonisierender Technik vollumfänglich klar sein. Falsche Anwendung von intraluminal appliziertem Laserlicht kann zu gravierenden Gewebeschäden führen und Komplikationen von Wandperforation bis zu Narbenstrikturen führen.

### **Urologische Indikationen zur Anwendung von Laserlicht**

Die Verwendung von flexiblen Quarzfasern (Durchmesser 200–600 µm) in Kombination von modernen starren oder flexiblen Endoskopen von geringem Durchmesser erlauben es, Laserenergie in kleinste Hohlräume zu transportieren und unter Sichtkontrolle medizinisch zu nutzen. Als wichtige

---

\* oechtering@kleintierklinik.uni-leipzig.de

und in der Veterinärurologie etablierte Verfahren gelten die endoskopische Laserablation intramuraler ektopter Ureteren und die endoskopische Laserlithotripsie.

#### Endoskopische Laserablation intramuraler ektopter Ureteren

Bisher bestand die Therapie ektopter Ureteren beim Hund in einer chirurgischen Reimplantation des ektopten Ureters (nach Laparotomie und Zystotomie) oder einer Zystotomie mit Präparation und Eröffnung des intramuralen Anteils des Ureters.

Mit der endoskopischen Laserablation der Schleimhaut zwischen Urethra und intramuralem ektoptem Ureter, beginnend an der intraurethralen Öffnung und fortführend bis oberhalb des Blasenschließmuskels ins Lumen der Harnblase, steht eine minimalinvasive Technik zur Verfügung, die ohne Eröffnung von Bauchhöhle oder Harnblase eine umfassende Therapie mit zeitlich sehr überschaubarem Aufwand erlaubt. Eine möglicherweise gleichzeitig bestehende Verschlussinsuffizienz des Blasenschließmuskels wird jedoch weder positiv oder negativ beeinflusst.

#### Intrakorporale endoskopische Laserlithotripsie

Ebenfalls ohne die Notwendigkeit zur Laparozystotomie erlaubt die Anwendung von Laserenergie eine intraurethrale oder intravesikale Zertrümmerung von Harnsteinen. Dabei macht man sich vornehmlich die mechanischen Eigenschaften der Laserenergie zunutze und versucht, die thermischen Effekte auf das umgebende Gewebe möglichst gering zu halten. Hierfür werden vornehmlich 2 Typen von Laser genutzt: Geräte mit der sogenannten FREDDY-Technik und Holmium-YAG-Laser. Steine von dunklerer Farbe sind dabei deutlich einfacher zu zertrümmern als helle Steine, wie Struvit. Letztere sind leider dominierend an der Urolithiasis des Hundes beteiligt.

#### Laserablation von Harnwegstrikturen

Obwohl die thermische Schädigung der Harnröhre eine potentielle Gefahr bei der intraurethralen Laseranwendung ist, ist es eine eingeführte Methode, um Strikturen anderer Genese mit Laservaporisation in einem karbonisierenden Modus bei geringer Leistung zu ablädieren.

#### **Weiterführende Literatur**

1. Adams LG, Berent AC, Moore GE, Bagley DH (2005-2006): Use of laser lithotripsy for fragmentation of uroliths in dogs: 73 cases. *J Am Vet Med Assoc.* 2008 ;232(11):1680-7.
2. Berent AC, Mayhew PD, Porat-Mosenco Y (2006-2007): Use of cystoscopic-guided laser ablation for treatment of intramural ureteral ectopia in male dogs: four cases. *J Am Vet Med Assoc.* 2008 ;232(7):1026-34.
3. Finkelstein LH, Debias DA, Greene CH (1987): Cystoscopic laser surgery: an animal model. *Lasers Surg Med.* 6(6): 538-9.
4. Hall RR (1982): Report to the standing committee on urological instruments: lasers in urology. *Br J Urol.* 54(4): 421-6.
5. Hsi RA, Kapatkin A, Strandberg J, Zhu T, Vulcan T, Solonenko M *et al.* (2001): Photodynamic therapy in the canine prostate using motexafin lutetium. *Clin Cancer Res.* 7(3):651-60.
6. Johnson DE, Cromeens DM, Price RE (1992): Use of the holmium:YAG laser in urology. *Lasers Surg Med.* 1992; 12(4): 353-63.
7. Lulich JP, Osborne CA, Albasan H, Monga M, Bevan JM (2009): Efficacy and safety of laser lithotripsy in fragmentation of urocystoliths and urethroliths for removal in dogs. *J Am Vet Med Assoc.*;234(10):1279-85.
8. Smith JA, Jr., Lee RG, Dixon JA (1984): Tissue effects of neodymium:YAG laser photoradiation of canine ureters. *J Surg Oncol.*; 27(3):168-71.



**5. Leipziger  
Tierärztekongress**  
mit Industrieausstellung  
**21. bis 23. Januar 2010**

Schwerpunkt

**Heimtiere**

Vervuert I, Aschenbach JR, Gäbel G, Dauschies A (Hrsg.)  
LBH: Proceedings 5. Leipziger Tierärztekongress  
Ausgabe in zwei Bänden: ISBN 978-3-86583-401-0  
Band 1 separat: ISBN 978-3-86583-441-6



## Narkoseregime beim Heimtier

**Michaele Alef\*, Saskia Hintze, Susanne Pfeifer**

Klinik für Kleintiere, Universität Leipzig

### Narkoserisiko

Zwar sollte man nicht mit Negativem beginnen, doch lässt sich zum Narkoserisiko von Heimtieren leider wenig Positives sagen. Während Brodelt & Mitarbeiter (2008) für den Hund das Risiko für einen mit Anästhesie oder Sedation zusammenhängenden Todesfall mit 0,17 % berechnen, beträgt das Risiko beim Kaninchen 1,39 % und beim Meerschweinchen gar 3,8 % (siehe Tabelle 1). Sehr deutlich wird der Einfluss einer vorliegenden Erkrankung, so steigert diese das Risiko um den Faktor 10 (gesunde Kaninchen 0,73 %, kranke 7,37 %) (Brodelt *et al.* 2008). Die Untersuchung der Arbeitsgruppe um Brodelt macht auch deutlich, dass man die Notwendigkeit einer Allgemeinanästhesie kritisch überdenken sollte. So ist das Risiko eines Kaninchens bei einer Allgemeinanästhesie mit 1,48 % sehr viel höher als bei einer Sedation (0,7 %). Die Studie macht die Bedeutung der Aufwachphase klar, denn 64 % der Todesfälle kommen in der Aufwachphase vor. 30 % der Tiere versterben während der Narkoseerhaltung, 6 % direkt nach Narkoseeinleitung.

**Tabelle 1:** Risiko für einen mit Anästhesie/Sedation in Zusammenhang stehenden Todesfall bei Haus- und Heimtieren (Brodelt *et al.* 2008)

Art	ausgewertete Fälle [n]	Risiko [%]
Hund	98 036	0,17
Katze	79 178	0,24
Kaninchen	8 209	1,39
Meerschwein	1 288	3,80
Frettchen	601	0,33
Ratte	398	2,01
Chinchilla	334	3,29
Hamster	246	3,66
andere Kleinsäuger	232	1,72

Die Ursachen für das hohe Narkoserisiko bei den Heimtieren sind vielfältig. So wird man mit diversen Spezies konfrontiert, deren physiologische Kenndaten unterschiedlich und häufig nicht geläufig sind. Auch gibt es Speziesbesonderheiten bei der Narkose selbst, die beachtet werden müssen. Allen Spezies gemeinsam sind hohe Stressanfälligkeit, hohe Stoffwechselraten und die damit verbundene Gefahr der Hypoglykämie, die geringe Größe und das daraus resultierende Risiko der Hypothermie. Die ebenfalls durch die Kleinheit bedingten technischen Probleme erschweren die Überwachung, aber auch die Reaktionsmöglichkeiten bei einem Narkosezwischenfall. So hat der Patient bei Atemdepression oder -stillstand sehr viel schlechtere Chancen, wenn er nicht intubiert ist und

\* alef@kleintierklinik.uni-leipzig.de

beatmet werden kann. Die Intubation ist bei klinischen Patienten dieser Größe jedoch häufig ein Problem.

Oft sind Vorerkrankungen und Krankheitsverlauf unklar, nicht selten liegen (unerkannte) chronische Erkrankungen vor (z.B. chronische Atemwegserkrankungen bei der Ratte). Das Allgemeinbefinden und damit auch das individuelle Narkoserisiko sind beim Heimtier schlechter einschätzbar als bei Hund und Katze. Bei der Narkoseführung ergibt sich das Problem, dass die Spanne zwischen chirurgischer Toleranz und Zwischenfall klein ist.

Über das hohe Narkoserisiko sollte man die Besitzer unbedingt aufklären, vor allem bei elektiven Eingriffen, auf die der Patientenbesitzer bei Kenntnis des Risikos vielleicht lieber verzichten würde. Trotz allem sollte das hohe Narkoserisiko natürlich nicht als Art Generalabsolution für Todesfälle gesehen werden, sondern eher als Anreiz, die Narkosetechnik immer weiter zu optimieren.

### **Vor- und Nachbereitung**

Die oben angesprochenen Aspekte machen klar, dass die Vorbereitung der Anästhesie mit dem entsprechenden Fütterungs- und Infusionsmanagement sowie die Aufwachphase mit Wärmerapie und Analgesie den Erfolg entscheidend beeinflussen. Aus diesem Grund finden sich Informationen zu diesen Themen an gesonderter Stelle.

### **Inhalationsanästhesie**

Die Inhalationsanästhesie ist nahezu universell bei allen Tierarten einsetzbar. Da die Vorgänge bei der Inhalationsanästhesie auf physikalischen Gesetzmäßigkeiten beruhen, ist sie, anders als die Injektionsanästhesie, gut voraussehbar. Sie kann als **Monoanästhesie**, aber auch in Kombination mit einer Injektionsanästhesie zur Erhaltung eingesetzt werden. Als Monoanästhesie hat sie den Vorteil, dass sie sehr gut steuerbar ist. Dies betrifft sowohl die Dauer als auch die Tiefe der Anästhesie. Von Nachteil ist die fehlende analgetische Wirkung der Inhalationsanästhetika. Wird auf eine zusätzliche analgetische Medikation verzichtet, müssen hohe Konzentrationen des Inhalationsanästhetikums verwendet werden. Da alle Inhalationsanästhetika kreislauf- und atemdepressiv sind und das Ausmaß der Nebenwirkungen stark dosisabhängig ist, ist eine reine Inhalationsanästhesie unter Umständen wenig schonend für den Patienten. Bei schmerzhaften Eingriffen sollte aus diesem Grund die Ergänzung einer Lokalanästhesie (CAVE! Überdosierung) und/oder die Gabe eines Analgetikums (→ Kombinationsanästhesie) erwogen werden.

Die Inhalationsanästhesie als Bestandteil einer **Kombinationsanästhesie** bietet den Vorteil einer recht gleichmäßigen Narkose. Auch die Vertiefung der Narkose ist jederzeit schnell möglich. Die Narkosetiefe und das Aufwachverhalten sind jedoch sehr stark von der „Injektionskomponente“ abhängig. Vergleicht man die Erhaltung mittels Inhalationsanästhesie mit der „direkten Konkurrenz“, der Erhaltung durch die intravenöse Gabe eines Hypnotikums (Propofol, Alfaxalon), so kann auch hier (v.a. durch eine kontinuierliche Gabe) eine ähnlich gleichmäßige Narkosetiefe erzeugt werden. Die entsprechenden Medikamente wirken zwar nur kurz, im Gegensatz zum Inhalationsanästhetikum müssen sie jedoch metabolisiert werden. Dies kann bei einem unterkühlten Patienten problematisch sein.

Für die Inhalationsnarkose kann ein handelsübliches System (Pädiatrischschläuchen (Ulmer Set), leichte Ventilplättchen, kein mechanisches Volumeter), möglichst mit Präzisionsverdampfer, verwendet werden. Sevofluran hat kaum Vorteile dem Isofluran gegenüber. Heide & Mitarbeiter



(2003) beurteilen es beim Meerschwein wegen einer hohen Rate an respiratorischen Komplikationen sogar als kontraindiziert.

Bei der **Narkoseeinleitung** mittels Inhalation werden handelsübliche (Labortierbedarf) oder selbstgebaute Ganzkörper- oder Kopfkammern (aus Spritzen, Infusionsflaschen) genutzt, die Erhaltung erfolgt via Kopfkammer oder Endotrachealtubus (Kaninchen). Von Nachteil ist, dass sich unsedierte Tiere bei der Einleitung nicht selten aufregen und Exzitationen zeigen. Damit die Einleitung möglichst schnell erfolgt, sollte das Narkosesystem (inkl. Kammer bzw. Maske) mit narkosegasreichem Gas befüllt sein und ein hoher Frischgasfluss verwendet werden. Meerschweinchen reagieren auf die Narkosegase mit Schleimhautreizungen, Tränenfluss und Speicheln. Letzteres kann durch eine Prämedikation mit Atropin vermieden werden (Heide *et al.* 2003).

### Sedation und Injektionsanästhesie

Die Möglichkeiten zur Sedation und Injektionsanästhesie sind schier grenzenlos (siehe auch Henke & Erhardt 2004; Flecknell *et al.* 2007). Informiert man sich bei dem Versuch der Optimierung der Narkosetechnik in der Primärliteratur, muss man darauf achten, unter welchen Bedingungen die beschriebene Technik durchgeführt wurde. So sind Versuchstiere stets gesund und die Narkoseführenden sehr geübt (→ Intubation von kleinen Tieren). Bei reinen Anästhesieversuchen wird in der Regel kein Eingriff durchgeführt, sondern nur eine Reflexprüfung vorgenommen. Bei anderen Versuchen müssen die Tiere möglicherweise nicht mehr erwachen. Narkosen für das Kaninchen werden oft an Tieren mit einer Körpermasse um 5 kg erprobt, in der Praxis wird man meist jedoch mit Zwergkaninchen konfrontiert.

Durch den Einsatz von kurzwirkenden (Voraussetzung: venöser Zugang) und antagonisierbaren Substanzen (Nachteil: Bevorratung vieler verschiedener Anästhetika) kann bei der Injektionsanästhesie eine relativ gute Steuerbarkeit, vor allem hinsichtlich der Narkosedauer, erreicht werden.

Durch die Einführung neuer Medikamente auf dem deutschen Markt hat sich das Spektrum der möglichen Kombinationen noch erweitert. Mit dem Opioid **Butorphanol** ( $\mu$ -Rezeptor-Antagonist,  $\kappa$ -Rezeptor-Agonist) steht eine weitere analgetische Komponente zur Verfügung. Aufgrund der fehlenden  $\mu$ -Wirkung ist es nur für gering- bis mittelgradige Schmerzen geeignet, hat aber auch keine atemdepressive Wirkung, was für den Heimtierpatienten von Vorteil ist. Wir nutzen Butorphanol beim Kaninchen in Dosen von 0,1 (i.v., i.m.) bis 0,5 (i.m., s.c.) mg/kg zur intra- und postoperativen Analgesie, bei Maus, Ratte und Meerschweinchen bis 2 mg/kg s.c. (Flecknell *et al.* 2007).

In der englischsprachigen Literatur wird als analgetische Komponente häufig der langwirkende  $\mu$ -Rezeptor-Agonist **Buprenorphin** empfohlen. Dieser ist in Deutschland nun auch verfügbar. Aufgrund der  $\mu$ -Wirkung ist er stärker analgetisch, aber auch atemdepressiv, was bei der Kombination mit anderen Medikamenten unbedingt beachtet werden muss. Die Dosierungen schwanken zwischen 0,1 mg/kg KM für Maus, Hamster und Gerbil, 0,05 mg/kg KM für Meerschweinchen und 0,01–0,05 mg/kg für Ratten und Kaninchen, bei vornehmlich subkutaner und intramuskulärer Applikation. Im Hinblick auf Narkoszwischenfälle bzw. die Konzeption einer antagonisierbaren Anästhesie ist es wichtig, dass Buprenorphin nicht mit Naloxon antagonisierbar ist.

**Alfaxalon** wirkt ausschließlich hypnotisch und ist zur Narkoseeinleitung und -erhaltung geeignet. GRINT & Mitarbeiter (2008) beschreiben die intravenöse Einleitung mit 2 bzw. 3 mg/kg KM i.v. (über 60 Sekunden) nach intramuskulärer Prämedikation mit 0,03 mg/kg KM Buprenorphin und der

Erhaltung mit Isofluran (ca. 3 Vol.-% in Sauerstoff nach Intubation). MARSH & Mitarbeiter (2009) nutzen die intramuskuläre Gabe von 5 mg/kg KM Alfaxalon zur Einleitung nach subkutaner Prämedikation mit 0,25 mg/kg KM Medetomidin bei Wildkaninchen (Erhaltung 1,5–3 Vol.-% Isofluran in Sauerstoff über Maske).

### Prophylaxe von Zwischenfällen

Nach Möglichkeit sollte ein **Venenkatheter** gelegt werden. Der Erfolg ist von der richtigen Größe des Katheters und vor allem von der Übung abhängig. Beim (Zwerg-)Kaninchen wird ein Venenkatheter der Größe 24G in die Ohrrendvene (für guten Stau sorgen) oder die V. cephalica antebrachii platziert. Die Venen der Gliedmaßen können auch beim Meerschweinchen genutzt werden, bei Maus und Ratte die Schwanzvene (Katheter 26G).

Das geeignete Material und Übung sind auch bei der endotrachealen **Intubation** wichtig. Beim Kaninchen gelingt sie mit Tuben ab 2 mm Durchmesser blind oder mit Hilfe eines Laryngoskops bzw. Otoskops. Verschiedene Techniken werden beschrieben. Henke & Erhardt (2004) halten auch die Intubation von Ratten und Chinchillas (Venenkatheter, gekürzte Ernährungssonden als Tuben) in der Praxis für machbar. Bei Meerschweinchen und Hamstern empfehlen sie die Intubation nur im Notfall. Bedacht werden sollte jedoch, dass jeder Endotrachealtubus das Lumen der Trachea einengt. Dies spielt besonders bei sehr kleinen Patienten eine Rolle, da dort Wanddicke des Tubus und Trachealdurchmesser ein sehr ungünstiges Verhältnis zueinander haben. Außerdem sollte nicht zuviel Zeit mit dem Versuch der Intubation verloren und kritisch geprüft werden, ob die Intubationsversuche nicht die Narkose unnötig verlängern bzw. eine tiefere Narkose erfordern als der Eingriff selbst. Kommt es zu einem ernsten Narkosezwischenfall, hat der Patient ohne Tubus und Venenzugang allerdings deutlich schlechtere Chancen.

Eine **Präoxygenierung** kann helfen, die atemdepressive Phase nach Narkoseeinleitung zu überbrücken, allerdings sollte sie das Tier nicht zu sehr aufregen. Auch bei der Injektionsnarkose sollte intraoperativ Sauerstoff gegeben werden. Wärmeerhaltende-/zuführende Maßnahmen sind obligat, eine Überhitzung muss jedoch unbedingt vermieden werden.

Als **Monitoring** kann ein EKG angeschlossen werden, auch ein Pulsoximeter (Klemmsensor an Ohr, Zunge, Gliedmaßen, Kniefalte) funktioniert häufig. Ist das Tier intubiert, kann mithilfe eines speziellen Tubuskonnektors auch ein Seitenstrom-Kapnograph angeschlossen werden. Die regelmäßige Kontrolle der Narkosetiefe ist beim Heimtier wegen der geringen Spanne zwischen chirurgischer Toleranz und zu tiefer Narkose besonders wichtig. Häufig ist die Reflexkontrolle jedoch aufgrund der chirurgischen Abdeckung schlecht möglich. Auch wenn es vonseiten des Tierschutzes nicht optimal erscheint, sollte man bei den kleinen Nagern, anders als bei Hund und Katze, Abwehrbewegungen gelegentlich tolerieren, um nicht durch eine weitere Vertiefung der Narkose die Risiken des Patienten zu erhöhen. Bedenken muss man dabei jedoch, dass unzureichende Narkosetiefe und Analgesie ebenfalls Gründe für einen Zwischenfall sein können.

### Literatur

1. Brodbelt DC, Blissitt KJ, Hammond RA, Neath PJ, Young LE, DU Pfeiffer, Wood JLN (2008): The risk of death: the Confidential Enquiry into Perioperative Small Animal Facilities. *Vet. Anesth. Analg.* 35, 365-373.
2. Flecknell PA, Richardson CA, Popovic A (2007): Laboratory Animals. In: Tranquilli WJ, JC Thurmon, Grimm KA (Hrsg.): *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Blackwell, Ames, Iowa, USA, 765-784.

3. Grint NJ, Smith HE, Senior JM (2008): Clinical evaluation of alfaxalon in cyclodextrin for the induction of anaesthesia in rabbits. *Vet. Rec.* 163, 395-396.
4. Heide C, Henke J, Eissner B, Erhardt W (2003): Clinical Evaluation of isoflurane and sevoflurane with and without atropine pre-medication in guinea pigs. *Vet. Anaesth. Analg.* 30, 50-51.
5. Henke J, Erhardt W (2004): Nager. In: Erhardt W, Henke J, Haberstroh J: *Anästhesie & Analgesie beim Klein- und Heimtier*. Schattauer, Stuttgart, 632-663.
6. Marsh MK, Mcleod SR, Hansen A, Maloney SK (2009): Induction of anaesthesia in wild rabbits using a new alfaxalone formulation. *Vet. Rec.* 164, 122-123.

## **OP-Management beim Heimtier (Teil 1) – Vorbereitung und Betreuung während der Operation**

**Barbara Glöckner\***

Tierarztpraxis Dr. Brieger, Berlin

Narkosen und Operationen beim Kleinsäuger sind inzwischen so selbstverständlich und häufig wie bei Hund und Katze. Manche Tierbesitzer sind im Vorfeld eines chirurgischen Eingriffs jedoch verunsichert, denn sie befürchten, dass das Narkoserisiko und die Gefahren im Rahmen einer Kleinsäuger-Operation um ein vielfaches höher wären als bei anderen Tierarten. Werden jedoch gewisse tierartspezifische Besonderheiten rund um die OP beachtet und auch der Tierbesitzer über Vor- und Nachsorge ausreichend aufgeklärt, so können die Risiken minimiert werden und gleichen damit denen anderer Tierarten.

### **Vorbereitung**

#### Aufklärung des Besitzers

Die OP-Vorbereitung beginnt bereits mit der Aufklärung des Besitzers. Ihm sollte genau dargelegt werden, warum ein Eingriff bei seinem Tier notwendig und wie der Verlauf der Erkrankung mit und ohne Operation prognostisch einzuschätzen ist. Es ist wichtig, alle Fragen des Besitzers in Ruhe und ausführlich zu beantworten. Als hilfreich hat es sich dabei erwiesen, den Patientenbesitzer im Vorfeld bereits darüber zu informieren, mit welchen Pflegemaßnahmen und Medikamentenverabreichungen nach der Operation zu rechnen ist. Da viele Patientenbesitzer in einer solchen Situation sehr aufgeregt sind, ist es sinnvoll, die wichtigsten grundsätzlichen Punkte, die vor und nach dem Eingriff von ihm zu beachten sind, in Form eines Merkblatts zusammenzustellen. Der Besitzer kann sich dann zu Hause in Ruhe damit beschäftigen und gegebenenfalls noch einmal nachfragen, falls etwas unklar geblieben sein sollte.

Folgende Punkte sollten grundsätzlich besprochen werden:

- Kaninchen und Nagetiere dürfen vor einer Narkose nicht nüchtern sein, damit zusätzliche Risikofaktoren wie Gärungsvorgänge im Magen-Darm-Trakt oder insbesondere bei Kleinnagern eine hypoglykämische Stoffwechsellage vermieden werden. Bei Inappetenz ist ein vorheriger Beginn der Verabreichung einer tierartspezifisch optimalen Zwangsernährung wichtig.
- In der Transportbox, in der die Tiere mindestens 1 Stunde vor der Narkose abgegeben werden sollten oder im Stationskäfig muss ausreichend Futter zu Verfügung stehen, damit eine Nahrungsaufnahme bis kurz vor dem geplanten Eingriff und unmittelbar nach der Aufwachphase möglich ist. Der Tierbesitzer sollte daher eine ausreichende Menge bevorzugten Futters (z.B. bei Kaninchen optimalerweise Heu und Frischfutter) mit zum Termin bringen.
- Insbesondere bei einer Abholung sehr kurzfristig nach der Operation oder bei kühlem Wetter, sollte der Patientenbesitzer eine Wärmflasche mitbringen, um ein Auskühlen des Tieres auf dem Heimweg zu verhindern.

---

\* BarbaraGloeckner@gmx.de

- Im Sommer muss bei heißem oder schwülem Wetter, insbesondere bei planbaren Routineoperationen, ein chirurgischer Eingriff auf den Morgen verlegt werden oder gegebenenfalls verschoben werden, um ein erhöhtes Narkoserisiko durch eine wetterbedingt starke Herz-Kreislauf-Belastung zu vermeiden. Wird in klimatisierten Räumen gearbeitet, ist es sinnvoll, den Patienten früh am Morgen entgegenzunehmen und erst am Abend zu entlassen. Auch dies sollte im Vorfeld mit dem Patientenbesitzer besprochen werden, damit er sein Zeitmanagement danach richten kann.
- In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass auch Tiere, die ansonsten im Freigehege leben, in der ersten Nacht oder je nach Jahreszeit auch in den ersten Tagen nach einer Operation im Haus oder in einem anderen gut zugluft- und feuchtigkeitsgeschützten Raum untergebracht werden müssen.
- Vorübergehend notwendige Veränderungen der Käfig- oder Gehegeausstattung (z.B. kein Sandbad, keine Klettermöglichkeiten, keine Hobelspaneinstreu) müssen ebenfalls im Vorfeld angemerkt werden.
- Um eine optimale Compliance des Tierbesitzers bei der Medikamentenverabreichung in der OP-Nachsorge zu erreichen, sollte zum einen genau erläutert werden, aus welchen Gründen welche Medikamente für den Heilungsverlauf unverzichtbar sind. Zum anderen sollte deren Applikationsmöglichkeiten erklärt und ggf. geübt werden.
- Nicht zuletzt muss besprochen werden, ob das betroffene Tier einzeln oder mit einem oder mehreren Partnertieren zum Termin gebracht werden soll und wie die Rückführung in die Gruppe nach der Operation optimal gestaltet werden kann.

### Narkosevorbereitung

Da Kleinsäuger äußerst stressanfällig sind, sollte der Patient optimalerweise bereits mindestens 1 Stunde vor der geplanten Narkoseeinleitung in der Praxis abgegeben und dort in einen ruhigen, evtl. leicht abgedunkelten Raum verbracht werden, um nach dem Transport wieder zur Ruhe kommen zu können. Futter und Wasser sollten ebenfalls angeboten werden, inappetente Tiere sind zu diesem Zeitpunkt noch einmal zu füttern.

Etwa eine  $\frac{3}{4}$ – $\frac{1}{2}$  Stunde vor der Operation erfolgt die Narkoseprämedikation. Zunächst muss der Patient gewogen werden, um die Dosierungen exakt berechnen zu können. Eine digitale Waage mit grammgenauen Angaben ist hierbei insbesondere für Kleinsäuger unerlässlich. Das Handling muss ruhig und mit leichter, aber sicherer Fixation erfolgen. Eine rutschfeste Unterlage auf dem Behandlungstisch ist zu empfehlen.

Der Narkoseprämedikation kommt eine entscheidende Bedeutung bei der Minimierung des Risikos von Narkosezwischenfällen zu, sie sollte daher grundsätzlich auch in hektischen Situationen erfolgen. Zur Stabilisierung des Kreislaufs wird eine Vollelektrolytlösung oder – bei Patienten mit unzureichender Futteraufnahme – eine 5 %ige Glukoselösung subkutan verabreicht. Zusätzlich sind sowohl die Gabe von Atropin zur Verringerung der Bronchosekretion und Hypersalivation (insbesondere bei Kaninchen und Caviomorpha) sowie die Versorgung mit der je nach Eingriff erforderlichen Schmerzmedikation im Rahmen der routinemäßigen Prämedikation unerlässlich. Die ergänzende Verabreichung weiterer Wirkstoffe hängt dann vom jeweiligen Einzelfall ab. Bis zur Narkoseeinleitung sollte der Patient wieder in seine Box bzw. zurück zu seinen Partnertieren gesetzt werden.

Nach Einsetzen der Wirkung der jeweiligen Anästhetika sollte die unmittelbare Operationsvorbereitung zügig vonstatten gehen, um eine unnötige Verlängerung der Narkose und

damit die Gefahr von Stoffwechselstörungen zu vermeiden. Kleinsäuger besitzen eine große relative Körperoberfläche, sodass ein Auskühlen des Tieres rasch erfolgen kann. Um hier gegenzusteuern, sollte der Patient vom Einsetzen der Narkosewirkung bis zum vollständigen Erwachen warm gehalten werden. Bewährt hat sich zu diesem Zweck zum Beispiel eine Induktionswärmematte; nach Beendigung des Eingriffs sind z.B. ein Snuggle Safe® oder eine Wärmeflasche empfehlenswert.

Das Operationsfeld sollte so groß wie nötig, jedoch nur so klein wie möglich freigeschoren werden, um weiteren Wärmeverlusten vorzubeugen. Aus diesem Grunde sollte auch die Desinfektion des OP-Feldes optimalerweise mit körperwarmen Lösungen erfolgen. Auf ein Ausbinden der Vordergliedmaßen ist möglichst zu verzichten, um eine ausreichende Atemtätigkeit auch mithilfe der Zwischenrippenmuskeln zu gewährleisten, insbesondere in Hinblick darauf, dass Atemdepressionen zu den häufigsten Narkosekomplikationen bei Kleinsäufern gehören.

### **Betreuung während der Operation**

Grundsätzlich ist ein/e aufmerksame/r Tierarzthelfer/in zur Kontrolle der Vitalfunktion des Tieres während der Operation absolut unersetzlich. Es gibt jedoch einige Hilfsmittel, die diese Überwachung erleichtern bzw. ergänzen können.

Eine Überwachung der Atmungsaktivität durch einen Kapnographen kann lediglich bei intubierten Tieren erfolgen; diese Möglichkeit der Kontrolle ist daher in der Heimtiermedizin im Regelfall nicht möglich. Die visuelle Kontrolle der Atemtätigkeit kann erheblich erleichtert werden, indem das Operationsfeld bzw. das Tier mit einer durchsichtigen OP-Folie abgedeckt wird.

Die Kontrolle der Funktionen von Herz und Kreislauf können mit Hilfe eines Pulsoximeters erfolgen. Hier ist jedoch der Sensor so zu modifizieren, dass er nicht durch zu starken Druck den Blutfluss am Messort herabsetzt.

Die Rektaltemperatur kann mit einem digitalen Thermometer gemessen werden. Hierzu können auch elektrische Raumthermometer mit dünner Sonde verwendet werden, wobei hierbei die Größe des Patienten ein limitierender Faktor für die Möglichkeit der Kontrolle ist.

Die Ausschaltung bestimmter Reflexe variiert speziesabhängig. Grundsätzlich gilt jedoch, dass das Toleranzstadium noch nicht erreicht ist, wenn Zwischenzehen-, Lid-, Ohr- und Kornealreflex noch vorhanden sind. Im Toleranzstadium sind bis auf den Kornealreflex alle Reflexe erloschen, lediglich der Zwischenzehenreflex kann noch deutlich verzögert auslösbar sein. Das Asphyxiestadium beginnt, wenn neben dem Zwischenzehen- auch der Kornealreflex erloschen ist. Beim Kaninchen ist dann ein ausgeprägter Nickhautvorfall bei starr geöffneter Pupille auffällig, bei Kleinnagern treten die Bulbi hervor.

Narkosezwischenfälle erfordern eine rasche und gezielte Reaktion. Daher sind die wichtigsten Notfallmedikamente bereits im Vorfeld in greifbarer Nähe zusammenzustellen. Neben Furosemid bei Lungenödemen, Atropin bei Hypersalivation, einem schnell wirkenden Prednisolon zur Schockbekämpfung, Doxapram als Atemstimulans, Wirkstoffen zur Blutstillung und den Antagonisten der einzelnen Narkosebestandteile sollte auch eine Infusionsflasche mit sterilem Besteck vorhanden sein, falls eine intraperitoneale Flüssigkeitszufuhr notwendig wird.

Wie bereits erwähnt, zählt die Atemdepression zu den häufigsten Narkosezwischenfällen. Neben den bereits beschriebenen Lagerungsfehlern durch straffes Ausbinden der Vorderbeine oder Druck der Maske auf die Trachea können auch Vorerkrankungen des Respirationstrakts und eine

Überdosierung von Narkosemitteln zu einer verminderten Atemfrequenz führen. Auch Schmerz ist als Auslöser für eine Atemdepression bekannt. Insbesondere Kaninchen neigen zudem häufig in der Einleitungsphase einer Inhalationsnarkose aufgrund des Geruchs des Narkosegases dazu, die Luft anzuhalten.

Solange noch eine Atmungsaktivität vorhanden ist, muss umgehend Sauerstoff zugeführt werden. Bei Atemstillstand hat sich als Erstmaßnahme ein Schwenken des Tieres um die Querachse bewährt, da so durch Druck und Zug auf das Zwerchfell in einem überwiegenden Teil der Fälle die Atmung wieder stimuliert werden kann. Ansonsten ist eine Mund-zu-Nase-Beatmung als Hilfsmaßnahme äußerst effektiv. Beim Kleinsäuger besteht aufgrund der geringen Größe äußerst selten die Möglichkeit zur Intubation und Beatmung des Patienten, und auch die Gabe von zentralen Analeptika, wie z.B. Doxapram, hat sich zumindest als Einzelmaßnahme nicht als ausreichend erwiesen.

### **Literatur**

Die Literatur kann bei der Autorin erfragt werden.

## **OP-Management beim Heimtier (Teil 2) – Nachsorge und Schmerzmanagement**

**Barbara Glöckner\***

Tierarztpraxis Dr. Brieger, Berlin

Der Betreuung und der Schmerzmedikation nach einem chirurgischen Eingriff kommt beim Kleinsäuger eine besondere Bedeutung zu, da eine kurze Aufwachphase und ein möglichst kurzfristiges Wiedereinsetzen der Futteraufnahme angestrebt werden müssen. Bleibt das Tier zunächst unbemerkt inappetent und ohne entsprechende Zufütterung, so können rasch lebensbedrohliche Verdauungsstörungen entstehen.

### **OP-Nachsorge**

In der Aufwachphase muss zunächst die Kontrolle der Atmung, der Reflexe, der Herz-Kreislauf-Funktion und der Körpertemperatur kontinuierlich fortgesetzt werden. Das Wärmen der Tiere sollte mit Wärmflaschen, Wärmematten oder als Notlösung mit wassergefüllten OP-Handschuhen erfolgen. Das Anbieten von Rotlicht ist erst dann sinnvoll, wenn das betroffene Tier bereits mobil genug ist, um der Wärmequelle auch ausweichen zu können. Ansonsten besteht die Gefahr einer Überhitzung.

Da es während des Aufwachens zu unkontrollierten Bewegungen kommt, die insbesondere nach einer Injektionsnarkose durchaus auch eine 1/2 Stunde anhalten können, muss das Verletzungsrisiko während dieser Zeit minimiert werden. Dies kann durch die Unterbringung in einer vergleichsweise kleinen, gepolsterten Transportbox oder bei Kaninchen auch durch lockeres Einwickeln in Tücher erfolgen.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist der Beginn der Futteraufnahme nach einer Operation: Sollte trotz des Angebots von besonders beliebten Futtermitteln nicht innerhalb der 1. Stunden nach dem Eingriff eine selbständige Futteraufnahme erfolgen, muss rasch mit einer für die jeweilige Tierart geeigneten Zwangsfütterung begonnen werden. Bis zum Beginn der selbständigen Futteraufnahme sollte das betroffene Tier zusätzlich 1- bis 2-mal täglich mit Infusionen und entsprechender Vitaminsubstitution versorgt werden.

Abhängig vom chirurgischen Eingriff erhält der Patient zudem eine weiterführende Medikation, z.B. mit einem Antibiotikum und einem Analgetikum.

### **Schmerzmanagement**

Auch beim Kleinsäuger ist eine adäquate Versorgung mit Schmerzmitteln während und nach einer Operation ein unverzichtbarer Bestandteil der begleitenden Therapie. Besonders hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang, dass eine Schmerzausschaltung zu einem deutlich früheren Wiedereinsetzen der Futteraufnahme führt, so dass die Gefahr postoperativer Komplikationen (Verdauungsstörungen wie Tympanie oder Diarrhö, Stoffwechselentgleisungen wie hochgradige Hypoglykämien etc.) deutlich sinkt. Wie bereits erläutert, ist es deshalb sinnvoll, das erforderliche

---

\* BarbaraGloeckner@gmx.de



Analgetikum bereits im Rahmen der Prämedikation zu verabreichen, damit ein ausreichender Wirkstoffspiegel bereits in der Aufwachphase gewährleistet werden kann.

Schmerzanzeichen sind beim Kleinsäuger häufig schwer und erst spät auszumachen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass sich viele dieser Tiere instinktiv so lang wie möglich unauffällig verhalten, um nicht aus dem sicheren Gruppenverband ausgegrenzt und so zu einer leichten Beute zu werden. Zeigt ein Heimtier also Schmerz, so ist dieser als hochgradig einzustufen. Das betroffene Tier verweigert oftmals die Futteraufnahme und sondert sich mit gestäubtem Fell von der Gruppe ab. Neben Apathie ist insbesondere beim Kaninchen häufig ein Zähneknirschen als weiteres Symptom festzustellen. Oftmals wird auch das Putzverhalten eingestellt, so dass z.B. beim Kleinnager rötliche Verklebungen im Augen- und Nasenbereich durch Ansammlungen des Harder' Drüsensekrets auffallen.

Beim Kleinsäuger kommen dieselben analgetischen Wirkstoffe zur Anwendung wie bei Hund und Katze. In der Gruppe der nichtsteroidalen Antiphlogistika sind vor allem Carprofen und Meloxicam zu nennen, die neben einer guten schmerzstillenden auch eine entzündungshemmende Wirkung aufweisen, vorwiegend peripher ansetzen und alle 24, in Ausnahmefällen auch alle 12 Stunden verabreicht werden.

Metamizol zeichnet sich vor allem durch seine zentrale Wirksamkeit aus, sodass es unterstützend zur Ausschaltung der direkten OP-Schmerzen eingesetzt wird. Zudem hat es einen spasmolytischen Effekt auf die glatte Muskulatur und mindert so viszerale Schmerzen. Metamizol wirkt jedoch nur 6–8 Stunden und muss entsprechend häufig appliziert werden. Die Kombination von Metamizol mit Carprofen oder Meloxicam ist möglich und in vielen Fällen durchaus sinnvoll; jeder der 3 Wirkstoffe sollte jedoch nur bei intakter Nierenfunktion eingesetzt werden.

Eine besonders starke analgetische Wirkung zeichnet den Opiat-Agonisten Buprenorphin aus. Der Wirkstoff fällt unter das Betäubungsmittelgesetz, sodass sein Einsatz entsprechend dokumentiert werden muss. Seine Wirkung hält etwa 8 Stunden an. Bei Hamstern, Rennmäusen und Chinchillas sind ausgeprägte Exzitationen als mögliche Nebenwirkung von Buprenorphin bekannt, sodass der Wirkstoff bei diesen Tieren nicht eingesetzt werden sollte. Zudem sind Obstipationen als Kontraindikation zu nennen.

## **Literatur**

Die Literatur kann bei der Autorin erfragt werden.

## CT-Diagnostik von Zahnerkrankungen beim Heimtier

**Eberhard Ludewig\*, Saskia Hintze, Ingmar Kiefer, Silvia Blaschzik**

Klinik für Kleintiere, Universität Leipzig

Die Röntgenuntersuchung des Gebisses kleiner Säugetiere ist ein etabliertes diagnostisches Verfahren, das sehr viele diagnostische Fragestellungen zuverlässig beantworten kann. Die hohe Ortsauflösung ermöglicht den Nachweis subtiler struktureller Defekte der Zähne und von Veränderungen der knöchernen periodontalen Strukturen. Durch die komplexe Anatomie des Gebisses ist jedoch die räumliche Orientierung limitiert. Insbesondere die topographische Zuordnung radikulärer Zahnanteile zu umgebenden knöchernen Läsionen und die Beurteilung der Zahnstellung unterliegen Einschränkungen. Durch die geringen Dimensionen der Maulhöhle sind intraorale Projektionstechniken, die diesen Nachteil kompensieren könnten, bei kleinen Säugetieren nur bedingt anwendbar.

Die Computertomographie (CT) als Schnittbildverfahren ist potenziell geeignet, diesen Nachteil zu überwinden. Voraussetzung für eine erfolgreiche Anwendung des Verfahrens ist, dass Untersuchungsprotokolle zur Anwendung kommen, die den spezifischen Anforderungen der zu untersuchenden Region gerecht werden.

### Indikationen

Mit der CT ist es möglich, Defekte der Zähne und des Halteapparats hinreichend genau zu beschreiben. Überlegen ist die CT in den Fällen, in denen die Okklusion und/oder Lagebeziehungen bewertet werden sollen. Der Zeitbedarf zum Generieren der CT-Bilder ist mit dem Aufwand zur Anfertigung der Röntgenaufnahmen vergleichbar. Bei umfangreichen Röntgenuntersuchungen sind die Untersuchungszeiten in der CT meistens sogar kürzer.

Folgende Indikationsgebiete für eine Dental-CT bestehen bei kleinen Säugetieren (Abb. 1 und 2):

1. Darstellung der Okklusion
2. Beurteilung inversen Zahnwachstums
3. Nachweis und metrische Diagnose von Anomalien
4. Beschreibung von Wurzelerkrankungen und Paradontopathien (bei multiplen Lokalisationen)
5. Lokalisationsdiagnostik bei Trauma
6. Beschreibung von Lagebeziehungen von Zysten und Tumoren
7. Therapie- und Verlaufskontrolle

### Untersuchungstechnik

Die Computertomographie basiert wie die Projektionsradiographie auf der Darstellung von Absorptionsunterschieden von Röntgenstrahlung. Im Unterschied zur Projektionsradiographie

---

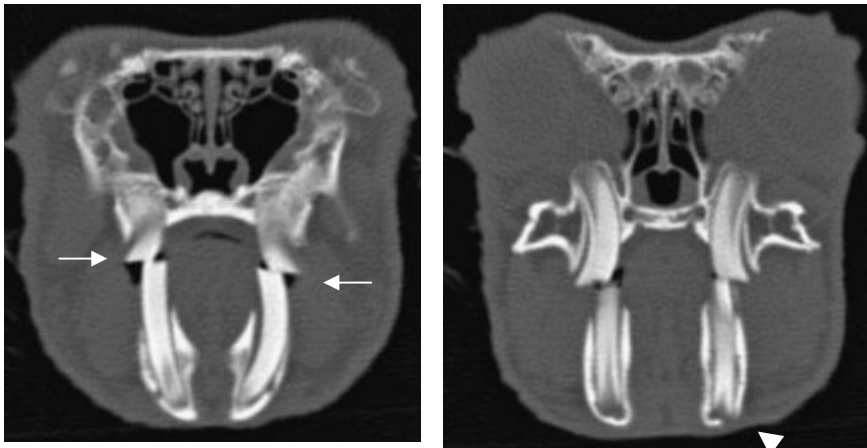
\* ludewig@kleintierklinik.uni-leipzig.de

können auch geringe Schwächungsdifferenzen als Bildkontraste wiedergegeben werden. Die Darstellung im Schnittbild ermöglicht eine überlegene räumliche Orientierung (Abb. 1).

Die Qualität von computertomographischen Bildern bei dentalen Untersuchungen wird im Wesentlichen durch folgende Faktoren bestimmt:

- die Ortsauflösung
- die Kontrastauflösung
- das Signal-Rausch-Verhältnis
- Artefakte

Aufgrund der kleinen Objektgrößen und kleiner Objektdetails nimmt mit abnehmender Größe des Kopfes die Ortsauflösung eine Schlüsselstellung ein.



**Abb. 1:** Kaninchen, weiblich, 8 Jahre, Malokklusion der Molaren: Niveauunterschied der Kauflächen (Pfeile), Formierung von Zahnschmelzspitzen der Molaren des Oberkiefers, osteolytischer Defekt der Kompakta der Mandibula im Wurzelbereich der linken Unterkiefermolaren (Dreieck)

Die erreichbare Bildqualität ist von der Gerätetechnik und der Einstelltechnik abhängig. Um ein Maximum an diagnostischer Information zu erhalten, ist es deshalb notwendig, „maßgeschneiderte“ Untersuchungsprotokolle anzuwenden. Diese berücksichtigen die spezifischen Kontrastmerkmale sowie die Dimensionen der Region und der Zielstrukturen.

Für die Untersuchung des Kopfes kleiner Säugetiere (Kaninchen, Meerschweinchen, Chinchilla, Frettchen) sind zur Auflösung subtiler Läsionen Schichtdicken von unter 1 mm erforderlich. Es empfiehlt sich Spiral-CT-Bilder überlappend zu rekonstruieren. Die ROI (region of interest) sollte klein und die Rekonstruktionsmatrix groß (mindestens 512) gewählt werden. Für das Erreichen eines zufriedenstellenden Signal-Rausch-Verhältnisses besteht ein vergleichsweise hoher Dosisbedarf (Dosis/Schicht). Die symmetrische Lagerung des Patienten in der Gantry beeinflusst die spätere Auswertung der Schnittbilder. Der Kopf sollte so ausgerichtet sein, dass die Längsachse des Kopfes exakt zur Längsachse des Tisches verläuft und der harte Gaumen parallel zur Tischplatte ausgerichtet ist. Die Maulhöhle sollte geschlossen sein. Die Lagerung wird durch die Verwendung von Lagerungskissen erheblich erleichtert.

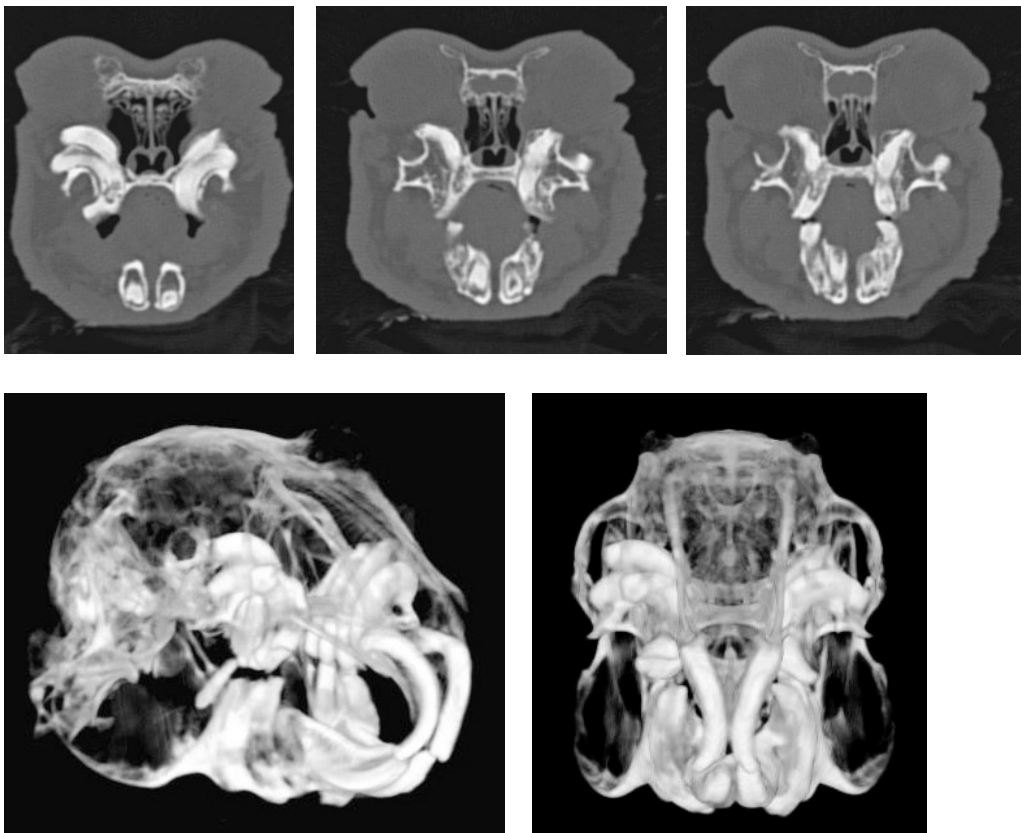
**Empfehlungen für das Untersuchungsprotokoll:****Basisdiagnostik:**

- Schichtdicke: < 1 mm, hochauflösende Scanmatrix
- hochauflösende Rekonstruktionsmatrix (mindestens 512)
- Röhrenstrom: > 250 mA

**befundbezogene weiterführende Diagnostik:**

- Aufnahmen nach Änderung des Kieferschlusses

Mithilfe nachträglich anwendbarer Methoden der Bildbearbeitung ist es möglich, aus den transversalen Datensätzen beliebig orientierte Bilder in weiteren Schnittebenen (dorsal, sagittal, schräg, kurvig) sowie Volumendatensätze (3-D-Bilder) zu errechnen. Mit dem Maximum Intensity Protokoll (MIP) werden Strukturen mit hohem Signal im Bild (in der Regel Zahn und Knochen) betont und damit der Kontrast angehoben. Die 3-D-Darstellung und die Bearbeitung der dreidimensionalen Datensätze (Volume Rendering) vereinfacht die topographische Zuordnung (Abb. 2).



**Abb. 2:** Kaninchen, männlich, 3 Jahre, inverses und bogenförmiges Zahnwachstum der Molaren des Oberkiefers mit Durchbruch durch die Grenzen der Maxilla, periostale Veränderungen im Bereich der Backenzähne des Ober- und Unterkiefers sowie der Schneidezähne des Unterkiefers

## Befunderhebung

Die Interpretation der Schnittbilder erfolgt – ebenso wie bei der Röntgendiagnostik – systematisch. Als erster Schritt ist dabei die Qualität der Untersuchung einer kritischen Bewertung zu unterziehen. Die Detailerkennbarkeit ist abhängig von der Kontrast- und Ortsauflösung sowie dem Signal-Rausch-Verhältnis. Artefakte, die bei rekonstruktiven Verfahren häufiger vorkommen als bei der „fotografischen“ Röntgendiagnostik, können Anlass für Fehlbewertungen sein bzw. die Beurteilung unmöglich machen.

Als „Fahrplan“ für die Befunderhebung für CT-Untersuchungen kann in modifizierter Form der von Böhmer (2001) für Röntgenaufnahmen vorgeschlagene Algorithmus vorgeschlagen werden:

- Okklusion der Schneide- und Backenzähne
- Ausrichtung (kranio-kaudal, seitlich) der Kauflächen der Backenzähne
- Position individueller Zähne in Relation zur Okklusionsebene
- relative Länge von Ober- und Unterkiefer
- Stellung von palatinaler zu mandibulären Knochenlinie
- Schneidezähne: Anzahl, Form, Dichte/Struktur, Lage der Zahnwurzel, Proportion intra- vs. extraalveoläre Länge
- Backenzähne: Anzahl, Form, Dichte/Struktur, Lage der Zahnwurzel, Proportion intra- vs. extraalveoläre Länge
- periapikales germinatives Gewebe: Lokalisation, Dichte
- periodontale Strukturen
- Knochen: Dichte/Struktur, Form und Berandung
- Kiefergelenke
- alle anderen Strukturen des Kopfes

## Literatur

1. Böhmer E (2001): Röntgendiagnostik bei Zahn- sowie Kiefererkrankungen der Hasenartigen und Nager. Teil 1: Tierartspezifische Zahn- und Kieferanatomie sowie Pathologie, Indikationen für die Röntgendiagnostik. Tierärztl Prax. 29K:316-327.
2. Böhmer E (2001): Röntgendiagnostik bei Zahn- sowie Kiefererkrankungen der Hasenartigen und Nager. Teil 2: Interpretation von Röntgenaufnahmen und tierartspezifische Fallbeispiele. Tierärztl Prax. 29K: 369-383.
3. Brenner SZG, Hawkins MG, Tell LA, Hornof WJ, Plopper CG, Verstraete FJM (2005): Clinical Anatomy, Radiography, and Computed Tomography of the Chinchilla Skull. Comp Cont Edu. 27:933-942.
4. Capello V, Gracis M, Lennox AM (2005): Rabbit and Rodent Dentistry Handbook. Ft. Worth: Zoological Education Network.
5. Lobprise HB, Tilley LP, Smith FWK (2007): The 5-minute Veterinary Consult Clinical Companion: Small Animal Dentistry. Wiley Blackwell.
6. Osofsky A, Verstraete FJM (2006): Dentistry in pet rodents. Comp Cont Edu. 28: 61-74.
7. Van Caelenberg A, De Rycke L, Hermans K, Verhaert L, van Bree H, Gielen I (2008): Diagnosis of dental problems in pet rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). Vlaams Diergen Tijdschr. 77:386-394.
8. Verstraete FJM, Osofsky A (2005): Dentistry in pet rabbits. Comp Cont Edu. 27:671-684.

## Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts beim Kaninchen

**Barbara Glöckner\***

Tierarztpraxis Dr. Brieger, Berlin

Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts gehören zu den häufigsten pathologischen Veränderungen des Kaninchens. Dies ist vor allem durch einige anatomische und physiologische Besonderheiten bedingt: Der Magen des Kaninchens weist nur eine sehr dünne Muskelschicht auf, sodass Eigenkontraktionen kaum möglich sind. Sistiert die Nahrungsaufnahme, so verbleibt das zuletzt aufgenommene Futter im Magen. Kaninchen sind zudem nicht in der Lage zu erbrechen, sodass bei Inappetenz innerhalb kürzester Zeit Fehlgärungen einsetzen.

Weiterhin besitzen Kaninchen eine komplex zusammengesetzte, überwiegend grampositive Darmflora, deren Aufgabe die Aufschlüsselung der Nahrungsbestandteile und die Synthese von Vitaminen und flüchtigen Fettsäuren ist. Wird die Darmflora durch Fehlernährung, mangelnde Futteraufnahme, Infektionserkrankungen oder iatrogen geschädigt, ist auch das ein Auslöser für Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts.

### **Magenüberladung (Notfall!)**

Ursächlich für eine Magenüberladung ist in der Regel die übermäßige Aufnahme von sehr feinfaserigen Futterbestandteilen (Heuhäckseln) oder stark quellendem Futter. Auch das Abschlucken größerer Mengen Fell kann zu einer Magenüberladung führen. Meist entsteht kein einzelnes Trichobezoar, das den Pylorus verschließt, sondern die Haare vermischen sich mit dem restlichen Mageninhalt zu einem zähen Brei, der nicht mehr in den Darm überführt werden kann.

Die Symptome sind zunächst unspezifisch. Das betroffene Kaninchen wirkt apathisch und stellt die Futteraufnahme ein. In fortgeschrittenen Fällen kann es zu einer Schocksymptomatik kommen. Bereits bei der klinischen Untersuchung fällt das aufgetriebene Abdomen mit einem prall gefüllten Magen auf. Die Verdachtsdiagnose kann durch ein Röntgenbild untermauert werden.

Die Therapie muss intensiv erfolgen. Zunächst wird der Patient mit Infusionen und kreislaufstabilisierenden Medikamenten versorgt. Weiterhin sollten Metoclopramid, ein Analgetikum (bevorzugt Metamizol) und ein Antibiotikum parenteral verabreicht werden. Die orale Medikation umfasst zum einen die zunächst stündliche Gabe eines Antitympanikums, um zusätzliche Gärungsvorgänge zu vermeiden. Gleichzeitig sollte mit einer rohfaserreichen Zwangsfütterung in kleinen Portionen begonnen werden, wobei der Futterbrei mit einem Probiotikum und Paraffinöl anzureichern ist. Auch die Gabe von Malzpaste, wie sie für Katzen handelsüblich ist, hat sich als hilfreich erwiesen. Über vorsichtige Bauchmassagen kann zudem der Besitzer versuchen, eine geregelte Magen-Darm-Tätigkeit zu fördern. Erst als Ultima Ratio sollte eine Gastrotomie in Betracht gezogen werden. Prognostisch ist eine Magenüberladung stets sehr vorsichtig einzuschätzen.

---

\* BarbaraGloeckner@gmx.de

**Magentympanie (Notfall!)**

Aufgasungen des Magens können auf vielerlei Ursachen zurückzuführen sein. Sie können die Folge von Fütterungsfehlern, Zahnerkrankungen oder Infektionserkrankungen sein sowie im Rahmen aller Erkrankungen auftreten, die mit Inappetenz einhergehen.

Die Symptome sind nahezu identisch mit denen einer Magenüberladung. Betroffene Tiere werden rasch zunehmend apathisch, inappetent, weisen ein aufgetriebenes Abdomen auf und knirschen häufig mit den Zähnen, was als akute Schmerzäußerung gewertet werden muss. Bei einer hochgradigen Magentympanie entwickelt sich durch den Druck auf das Zwerchfell zusätzlich Dyspnoe, die in einem Schockgeschehen münden kann. Auch eine Magentympanie ist daher als lebensbedrohlicher Notfall anzusehen; die Therapie muss rasch und intensiv einsetzen. Der Palpationsbefund des Magens bei der klinischen Untersuchung unterscheidet sich von der eher teigig-festen Magenüberladung dadurch, dass sich das pralle Organ bei vorsichtiger Perkussion hohl anhört. Röntgenologisch lässt sich das Ausmaß der Aufgasung darstellen.

Im Vordergrund der Therapie steht zunächst die Stabilisierung des Patienten. Symptomatisch müssen Infusionen mit Zusatz von kreislaufstabilisierenden Wirkstoffen, Metoclopramid und einem Analgetikum sowie gegebenenfalls ein Antibiotikum verabreicht werden. Zusätzlich zur stündlichen Verabreichung eines Antitympanikums muss auch hier mit der Zwangsfütterung in kleinen Portionen begonnen werden. Als flankierende Maßnahmen haben sich Bauchmassagen und die Eingabe eines Probiotikums bewährt. In hochgradigen Fällen muss eine Magensonde geschoben werden. Wichtig ist hierbei, dass dies mit aufgesetzter Spritze geschieht, um das Gas kontrolliert ablassen zu können. Die Prognose einer Magentympanie ist ebenfalls vorsichtig einzuschätzen. Grundsätzlich muss die Grundursache sorgfältig diagnostiziert und behoben werden.

**Diarrhö, Darmtympanie**

Durchfallerkrankungen gehen beim Kaninchen sehr häufig mit Darmtympanien unterschiedlichen Ausmaßes einher. Die Auslöser sind unterschiedlich: Während primär virale oder bakterielle Erkrankungen selten sind, lösen jedoch bereits geringe Verschiebungen in der Darmflora häufig Durchfälle aus. Diese können bedingt sein durch Fütterungsfehler, unzureichende Zerkleinerung des Futters bei Zahnproblemen, alle Erkrankungen, die mit Inappetenz einhergehen oder iatrogen durch eine Antibiotikaintoxikation. Eine besondere Rolle spielen zudem Parasitosen. Während Bandwürmer beim Kaninchen äußerst selten sind, finden sich jedoch häufig Oxyuren, die je nach Grad des Befalls intermittierende Durchfälle und Aufgasungen des Darmtrakts verursachen können. Wie auch bei einem Kokzidienbefall sind sämtliche Partnertiere, auch wenn sie klinisch unauffällig sind, in die Therapie mit einzubeziehen. Die Umgebungsdesinfektion hat zudem einen hohen Stellenwert und muss ausführlich mit dem Patientenbesitzer besprochen werden.

Der Allgemeinzustand des von einer Diarrhö betroffenen Tieres stellt sich je nach Grunderkrankung sehr unterschiedlich dar. Während z.B. adulte, immunologisch stabile Kaninchen mit einem geringgradigen Kokzidien- oder Wurmbefall für die Besitzer bis auf Veränderungen der Kotkonsistenz nahezu unauffällig erscheinen und erst bei Routineuntersuchungen in der Praxis auffallen, variieren die Symptome bei Tieren mit Zahnerkrankungen oder klinisch manifesten Kokzidiosen je nach Erkrankungsgrad zwischen Inappetenz und geringgradig eingeschränktem Allgemeinbefinden auf der einen und Apathie, hochgradiger Exsikkose und schmerzhaftem Abdomen auf der anderen Seite. Typisch für Kaninchen mit einer Antibiotikaintoxikation sind neben den letztgenannten Symptomen hochgradige wässrige Durchfälle.

Neben der klinischen Allgemeinuntersuchung kommt der Anamnese daher eine besondere Bedeutung zu. Grundsätzlich ist zudem eine Kotprobe zu untersuchen. Sehr häufig werden dabei Hefepilze (*Cyniclomyces guttulatus*) in hoher Anzahl auffallen. Dies darf niemals als Primärerkrankung beurteilt werden; es handelt sich stets um eine sekundäre Überwucherung der Darmflora.

Die Therapie muss zum einen kausal erfolgen. Zum anderen ist das Kaninchen symptomatisch mit Infusionen, Antitympanika, Probiotika, Vitaminsubstitution sowie gegebenenfalls Zwangsfütterung, Antimykotika und Antibiose zu versorgen. Im Falle einer Kokzidiose, die stets als behandlungsbedürftig eingestuft werden sollte, sind die zahlreichen Resistenzen, die die Kokzidien des Kaninchens entwickelt haben, zu berücksichtigen. Derzeit ist daher Toltrazuril als Wirkstoff der Wahl anzusehen, der in einer Intervallbehandlung (3-tägige Gabe, 3 Tage Pause, 3-tägige Gabe) in Kombination mit einer gründlichen Umgebungsdesinfektion eine sehr zuverlässige Elimination der Kokzidien bewirkt.

### **Obstipation**

Obstipationen treten beim Kaninchen vergleichsweise selten auf. Ätiologisch kommen schwer verdauliches Futter, Wassermangel und Zahnerkrankungen in Betracht. Infektiöse Erkrankungen (z.B. ein hochgradiger Wurmbefall) sind differentialdiagnostisch ebenfalls zu berücksichtigen. Das betroffene Kaninchen setzt zunächst noch kleine, harte Kotballen ab bevor der Kotabsatz vollständig sistiert. Apathie, Inappetenz und im weiteren Verlauf Schocksymptome können die Folge sein. Bei der Abdomenpalpation ist aufgrund des hochgradig schmerzhaften, angespannten Abdomens nicht immer der Ort der Anschoppung eindeutig festzumachen, sodass eine röntgenologische Untersuchung sinnvoll ist. Die Therapie umfasst neben Infusionen, Metoclopramid, einem Analgetikum und einem Antibiotikum die orale Verabreichung von Paraffinöl, einem Antitympanikum, probiotischen Präparaten und einer adäquaten, rohfaserreichen Zwangsfütterung.

Grundsätzlich ist ein optimales Fütterungsregime als beste Prophylaxe von Magen-Darm-Erkrankungen anzusehen. Zudem hat es sich als sinnvoll erwiesen, bei Zukäufen möglichst noch vor der Vergesellschaftung in eine bestehende Kaninchengruppe oder zu einem Partnertier im Rahmen der Erstvorstellung in der Praxis eine Kotprobe zu untersuchen. Selbst ein einfacher Nativausstrich kann bereits zahlreiche Befunde erbringen. Zu berücksichtigen ist dabei, dass für den Nachweis von Kokzidien, um ein verlässliches Ergebnis zu erhalten, eine Sammelkotprobe von 3 Tagen beurteilt werden sollte. Wird nach Eiern von *Passalurus ambiguus* gesucht, so sind diese meist im Tesa-Abklatschpräparat des Anus zu finden. Falsch negative Flotationsergebnisse kommen hier häufig vor.

Eine gründliche Exploration der Maulhöhle und Beurteilung aller Zähne bei jeder Vorstellung des Kaninchens ist ebenfalls hilfreich und sinnvoll, um Verschiebungen oder die Bildung von Spitzen frühzeitig feststellen und beseitigen zu können. Auch der Besitzer sollte dafür sensibilisiert werden, die ersten Anzeichen einer Zahnerkrankung zu erkennen, sodass eine Korrektur erfolgen kann, bevor es zu Verdauungsstörungen kommt.

### **Literatur**

Die Literatur kann bei der Autorin erfragt werden.



## Die richtige Ernährung des Heimtiers

**Petra Wolf\*, Josef Kamphues**

Institut für Tierernährung, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

### Rationsgestaltung

Für Kaninchen, Meerschweinchen, Chinchilla und Hamster in der Nutz- und Versuchstierhaltung existieren seit vielen Jahren genaue Vorstellungen für eine art- und bedarfsgerechte Ernährung mit entsprechend wissenschaftlich abgeleiteten Daten. Mit der Haltung als Heimtier änderten sich unter anderem auch die Fütterung bzw. die Futtermittel für diese Spezies. Dabei bestimmen heute nicht die optimierten Alleinfutter (zumeist in pelletierter Form), sondern selbst konzipierte Rationen sowie Ergänzungen aus dem Zoofachgeschäft bzw. auch dem Humanbereich den Speiseplan der kleinen Nager als Heimtier. Die große Vielfalt an Futtermitteln bzw. Rationskomponenten setzt nicht nur beim Tierhalter (wobei es sich häufig um Kinder handelt), sondern auch bei dem im Rahmen der Fütterungsberatung bzw. in Problemfällen konsultierten Tierarzt entsprechende Kenntnisse zur Zusammensetzung dieser Produkte und zum Bedarf der Tiere voraus, um letztendlich eine sinnvolle Auswahl der Produkte treffen bzw. eine art- und bedarfsgerechte Ration gestalten zu können.

In der Ernährung können je nach Art des Tieres sowie den Erfahrungen und Möglichkeiten des Tierbesitzers unterschiedlichste Futtermittel in der Rationsgestaltung gewählt werden, wie z.B. eigene Mischungen aus Getreide und Samen/Saaten für granivore Spezies, wie Maus oder Hamster oder auch eigene Mischungen auf der Basis von Grün- und Saffutter für herbivore Spezies wie Kaninchen, Meerschweinchen oder Chinchilla.

Daneben gibt es industriell hergestellte Mischfutter auf der Basis nativer Komponenten sowie Mischfutter in pelletierter oder extrudierter Form. Diese Futtermittel beinhalten verschiedene Vorteile, sind mitunter aber auch mit Risiken für das Tier verbunden. So gehören zum Beispiel Sonnenblumenkerne und Nüsse zu den energiereichen Komponenten (Gefahr der Adipositas). Zudem weisen sie unzureichende Kalzium-, Natrium- und Vitamingehalte auf, sodass auf entsprechende Ergänzungen zu achten ist. Bei eigenen Mischungen auf der Basis von Grün- und Saffutter kommt es – je nach jahreszeitlicher Verfügbarkeit – zu Schwankungen in der Nährstoffversorgung; entsprechend sind erforderliche Ergänzungen (z.B. im Bereich der Mineralstoffe) immer wieder dem „Grundfutter“ anzupassen. Zudem führt das Angebot derartiger Komponenten aufgrund der geringen Energiedichte unter dem Aspekt der Energiedeckung zu einer ausreichend langen Beschäftigung mit der Futteraufnahme (günstiger Effekt auf den Abrieb der Zähne, Wolf *et al.* 1993; Vermeidung von Langeweile, evtl. mit der Folge von Fellfressen). Junges, wasserreiches Saffutter ist zudem mit entsprechenden Harnvolumina verbunden, was unter dem Aspekt der Urolithiasis als günstig zu werten ist (sich auf die Qualität der Einstreu und deren Wechsel aber nachteilig auswirken kann). Ein besonderes Risiko ergibt sich aus einem abrupten Futterwechsel von den allgemein üblichen Mischfuttern auf frisches Grün- und Saffutter. Dabei können sich die Mikroorganismen im Dickdarm nicht so schnell adaptieren wie die Produktion körpereigener Enzyme, sodass es mitunter zu Dysbakterien, Tympanien, Obstipationen bzw. Diarrhöen kommen kann. Zu klinischen Symptomen in Form von Tympanien oder Durchfall kommt

---

\* petra.wolf@tiho-hannover.de

es auch, wenn hygienisch nicht einwandfreies, sondern falsch gelagertes Futter (Lagerung in Haufen oder Plastiktüten mit der Folge einer Erwärmung infolge unerwünschter Fermentation) angeboten wird.

Die wohl häufigste Form der Versorgung besteht in der Fütterung von Mischfuttermitteln auf der Basis nativer Komponenten (sog. Bunt- oder Müslifutter), die in erster Linie Getreide, Samen (z.B. Sonnenblumenkerne) und Nüsse umfassen, während faserreiche Komponenten (Luzerne, Möhrenschnitzel) leider in geringeren Anteilen verwendet werden. Da die Tiere sich aus derartigen Mischungen die fett- und damit energiereichsten Komponenten auswählen, wird die z.T. hohe Energiedichte des Futters noch forciert. Zudem enthalten diese Mischfutter neben den fett- und häufig auch proteinreichen Komponenten (z.B. Erdnüsse, Sonnenblumenkerne) in höherem Umfang stärkereiche Bestandteile. Hierbei handelt es sich teils auch um eingefärbte Extrudate, die dem Käufer das Vorhandensein von Gemüsestückchen suggerieren. Die Überversorgung mit Stärke bei gleichzeitig fehlender Struktur führt allerdings beim Kaninchen, Meerschweinchen und v.a. Chinchilla zu schweren Obstipationen. Zudem benötigen die Tiere für die Aufnahme derartiger Futter nur wenig Zeit, sodass schließlich infolge Langeweile bedarfsüberschreitende Futtermengen verzehrt werden, die zu einer Adipositas der Tiere führen können. Da bei Angebot derartiger Futter zudem häufig auf ein paralleles Angebot strukturierter Faserstoffe verzichtet wird (infolge des Reinigungsaufwands von verstreutem Heu oder Stroh, evtl. Vorratsschädlingen wie Milben), erhalten die Tiere mitunter auch nur unzureichende Mengen an strukturierter Rohfaser.

Von der Anatomie und Physiologie des Verdauungskanal sind Kaninchen, Meerschweinchen und Chinchilla jedoch nicht als Konzentrat-, sondern als Pflanzenfresser einzustufen, weshalb sie nicht zuletzt für die mikrobielle Verdauung im Dickdarm ausreichende Mengen an Rohfaser benötigen. Zudem kommt es bei fehlender Deckung des Bedarfs an Rohfaser nicht zuletzt aus Langeweile zu einem deutlich höheren Verzehr an Kraftfutter (Adipositas) sowie mitunter zur Trichophagie mit der Folge von Trichobezoaren.

Echte Alleinfutter in pelletierter bzw. extrudierter Form weisen nicht nur sehr unterschiedliche Rohfasergehalte, sondern auch sehr unterschiedliche Längen der nagefähigen Faserpartikel auf. Aus diesem Grund sollten parallel stets Futtermittel mit einem höheren Gehalt an strukturierter Rohfaser (z.B. Heu) angeboten werden. Bereits ein Anteil von 30 % Heu in der Ration sichert bei Angebot kommerzieller Mischfutter (häufig absoluter Rfa-Mangel) den Rohfaserbedarf von durchschnittlich 160 g Rohfaser/kg Futter.

### **Misch-/Alleinfutter sowie Ergänzungsprodukte**

In den vergangenen Jahren nahm die Popularität von Kaninchen, Meerschweinchen, Chinchilla und Hamster als Heimtiere kontinuierlich zu. Entsprechend dieser Entwicklung reagierte die Futtermittelindustrie mit einer kaum überschaubaren Produktpalette an Allein-, Misch- wie auch Ergänzungsfuttermitteln, wobei letztere einen nicht unerheblichen Marktanteil ausmachen. Die Konzeption derartiger Futtermittel folgt dabei nicht zuletzt Trends der Ernährung im Humanbereich (z.B. sogenannte „Light-Produkte“) und ist zudem deutlich am Käufer orientiert. Da es sich hierbei überwiegend um Kinder handelt, unterscheiden sich die Produkte häufig schon in der Aufmachung (farbige Gestaltung der Verpackungen, Bezeichnung des Produkts, Form der Extrudate usw.) von üblichen Futtermitteln für Zucht-, Mast- oder Labortiere.

Eine wichtige Entscheidungshilfe bei der Auswahl der Futtermittel liefert eine kritische Durchsicht der Deklaration, die dem Käufer wichtige Informationen über das Produkt geben sollte. In der Futtermittelverordnung sind bezüglich der Futtermittel für Kleinsäuger einige Mindestanforderungen formuliert, zu denen neben Namen und Adresse des Herstellers auch das Herstellungs- und Mindesthaltbarkeitsdatum sowie Angaben zum Charakter des Produkts, zum Verwendungszweck und Gehalt an Zusatzstoffen gehören. So soll der Käufer anhand der Deklaration erkennen, ob es sich um ein Allein- oder ein Ergänzungsfutter handelt (auch die alleinige Bezeichnung als „Mischfutter“ ist zulässig). Irreführende Bezeichnungen wie „Hauptfutter“ auf einigen Produkten, die ursprünglich als Ergänzungsfutter konzipiert wurden, sind vielfach mit gesundheitlichen Risiken verbunden. So führte beispielsweise der Einsatz eines Ergänzungsfutters auf der Basis von Getreide und -nachprodukten (marginale Ca-, hohe P-Gehalte) bei einem Kaninchen nach alleinigem Einsatz zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus mit Spontanfrakturen.

Ein weiteres wichtiges Kriterium stellt die Dosierungsempfehlung dar; oftmals fehlt sie ganz oder sie ist irreführend bzw. ungenau (z.B. sollen von einem Mischfutter täglich eine Handvoll gegeben werden). Außerdem werden mitunter Inhaltsstoffe ausgelobt (z.B. Vitamine), die sich anhand der Deklaration nicht nachvollziehen lassen. Auf der anderen Seite ist der Hersteller nicht verpflichtet, Angaben zur chemischen Zusammensetzung zu tätigen (Ausnahme: Zusatzstoffe) bzw. die botanische Zusammensetzung offen zu deklarieren. Gerade hier würden dem Käufer jedoch wichtige Entscheidungshilfen an die Hand gegeben. So sind im Hinblick auf eine art- und bedarfsgerechte Ernährung insbesondere die Gehalte an Rohfaser, Rohfett und Energie sowie die Mineralstoffkonzentrationen von Interesse (Wolf 2009). Gerade hieran lässt sich erkennen, ob es sich auch tatsächlich um ein echtes Alleinfutter handelt, das in der Lage ist, den Nährstoffbedarf der Tiere bei alleiniger Verabreichung zu decken. Bei der Beurteilung der Mineralstoffe richtet sich das Augenmerk in erster Linie auf das Ca-/P-Verhältnis (sek. Hyperparathyreoidismus, Urolithiasis), wobei für adulte Tiere ein Richtwert von etwa 6 g Kalzium/kg Futter zugrunde zu legen ist. Des Weiteren sollte stets der Vitamin-D-Gehalt des Futters (gerade im Hinblick auf das Risiko von Harnsteinen oder Organverkalkungen) einer kritischen Prüfung unterzogen werden.

Ergänzungspräparate sind hingegen unter der Intention konzipiert, bestimmte Nährstoffdefizite der „Grundration“ zu ergänzen bzw. auszugleichen. Im Hinblick auf den Gehalt sowie die Struktur der Rohfaser wären derartige Produkte sicherlich auch wünschenswert. Sie erfüllen diesen Zweck jedoch nicht immer. So handelt es sich vielfach um Ergänzungen, die aufgrund der Bezeichnung („zum Nagen, ballaststoffreich“) zwar einen höheren Gehalt an strukturierter Rohfaser suggerieren, sich häufig jedoch als grün eingefärbte Extrudate entpuppen (so enthielt ein Produkt zwar Komponenten, die wie Heuhalme aussahen, sich in Wirklichkeit aber als stärke- und zuckerreiche Komponenten erwiesen). Bei den Produkten zur Mineralstoffergänzung sind verschiedene Aspekte zu beachten. Der hohe Kalziumgehalt einiger Ergänzungen (z.B. Produkte, die auf der Basis von Luzerne konzipiert sind, enthalten 18 Nagesteine, 203 g Kalzium/kg) bedingt infolge der renalen Elimination bedarfs-überschreitender Ca-Aufnahmen – v.a. bei einer gleichzeitig unzureichenden Wasseraufnahme – einen Anstieg der Kalziumkonzentrationen im Harn und birgt somit auch das Risiko einer Ablagerung kalziumhaltiger Konkreme in Harnblase und -leiter (Kamphues 1989, 1999). Insbesondere nach operativen Eingriffen sollte dem Kalziumbedarf des Tieres bzw. dem Kalziumgehalt des Futters zur Vermeidung möglicher Rezidive besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang auch das Angebot sogenannter „Salzlecksteine“, die bei unzureichender Wasserversorgung zu einer Natriumübersversorgung führen

können. Bei ausreichendem Wasserangebot beinhalten sie hingegen den Vorteil, durch das Durstempfinden eine höhere Wasseraufnahme zur Folge zu haben (im Hinblick auf die Urolithiasis günstiger prophylaktischer Effekt).

Insgesamt können in echten Ergänzungsfuttermitteln sehr hohe Konzentrationen an bestimmten Mengen- und Spurenelementen enthalten sein, sodass hier – noch wichtiger als beim „Hauptfutter“ – auf die Deklaration, d.h. die Dosierungsanweisungen bzw. Fütterungshinweise (Intoxikationen durch Spurenelemente, Vitamine u.ä.) zu achten ist.

### **Mengenzuteilung/Fütterungstechnik**

Zur Vermeidung einer bedarfsüberschreitenden Energieaufnahme infolge Langeweile sowie einer Selektion besonders schmackhafter Komponenten (Aufnahme sog. „Monodiäten“) sind die Futtermittel, v.a. Kraftfuttermittel, nicht ad libitum, sondern stets restriktiv anzubieten. Bei dem jeweiligen Angebot sollte bis zum nächsten Tag nur noch wenig Futter im Napf zurückbleiben. Das Futter ist dabei am frühen Nachmittag (Biorhythmus der Tiere) anzubieten (Schröder 2000); gleichzeitig oder auch etwas später sollte ein Ad-libitum-Angebot von „Raufutter“ erfolgen. Diese Vorgehensweise hat den Vorteil, dass zunächst alles Kraftfutter (ohne Selektion) aufgenommen würde, der Hunger der Tiere aber noch so groß wäre, dass mit einer ausreichenden Rfa-Aufnahme gerechnet werden kann.

Ein wichtiges Kriterium stellt zudem die Überprüfung des Ernährungszustands (sowohl über Palpation wie auch durch ein regelmäßiges Wiegen des Tieres) dar. Durch diese Vorgehensweise wird neben der Überprüfung der aktuellen Versorgung auch das Erkennen einer möglichen Inappetenz erleichtert.

Da die hier genannten Spezies von der Anatomie und Physiologie des Verdauungskanal aber nicht als Konzentrat, sondern als Pflanzenfresser einzustufen sind, benötigen sie nicht allein für die mikrobielle Verdauung im Dickdarm (sog. „hindgut fermenter“) ausreichende Mengen an strukturierter Rohfaser (Wenger 1997). Daher sollte immer ein zusätzliches ad libitum Angebot von „Raufutter“ (Heu, Stroh) erfolgen (Beschäftigung mit der Futtermittelaufnahme, verdauungsphysiologische Ansprüche, Abrieb der Zähne; Wolf & Kamphues 1996). Ein Mangel an strukturierter Faser disponiert hingegen zu Verdauungs-, wie auch Verhaltensstörungen (z.B. Fellfressen mit der Gefahr der Trichobezoarbildung).

Die Futtermittel sollten in Näpfen angeboten werden, die vom Tier nicht umgeschüttet (leichte Kunststoffnäpfe) oder zugeschart werden können. Bewährt haben sich Keramiknäpfe mit eingezogenem Rand. Dabei sollte sich die Napfgröße nach der für das Tier erforderlichen Futtermenge richten, sodass ein unwillkürlich übermäßiges Futterangebot (z.B. 250 g fassender Napf für Goldhamster) vermieden wird (s. Tabelle 1; Kamphues *et al.* 2009).

Zudem sollte das Kraftfutter über einen Messbecher restriktiv angeboten werden. Gleichzeitig ist – insbesondere wenn kein Stroh als Einstreu zur Verfügung steht – ein paralleles ad libitum Angebot von Raufutter zu empfehlen. Bei der Auswahl der Futtermittel sind allerdings auch abrupte Futterwechsel zu meiden. So kommt es bei Tieren, die üblicherweise Mischfutter erhalten, bei einem plötzlichen Angebot größerer Mengen an frischem Saftfutter zu Diarrhöen bzw. Tympanien. Bei ausreichender Adaptation können hingegen selbst Kohlblätter (vorausgesetzt es handelt sich um eine einwandfreie hygienische Qualität) verfüttert werden.

**Tabelle 1:** Futteraufnahmemengen kleiner Nager bei Angebot üblicher Futtermittel (Angaben in g TS je 100 g Körpermasse)

Futtermittel Körpermasse (g)	Kaninchen (1000–2400)	Chinchilla (300–450)	Meerschweinchen (700–1600)
Alleinfutter, pelletiert	4,72	4,78	3,33
Mischfutter, native Komponenten	4,58	4,05	3,16
Heu	2,85	2,60	3,92
Gras, frisch	3,99	2,45	3,79

**Wasseraufnahme**

Vergleichbar mit anderen Tierarten besteht der Körper der Kleinsäuger zu etwa 60–65 % aus Wasser. Wasserverluste treten dabei physiologischerweise durch den Absatz von Kot, Caecotrophe und Harn auf und erfordern einen kontinuierlichen Ersatz. Obwohl rund  $\frac{2}{3}$  des Körperwassers intrazellulär und lediglich  $\frac{1}{3}$  extrazellulär (Plasma, Interstitium) lokalisiert sind, ist gerade das letztgenannte Kompartiment für die Regulation der Wasserbilanz von größter Bedeutung. Neben der Gewährleistung einer ausreichenden Wasserversorgung zur Aufrechterhaltung ungestörter Stoffwechselvorgänge sind daher adäquate Angaben zur Wasseraufnahme – auch unter dem Aspekt einer Medikation bzw. einer Ergänzung von Vitaminen, Mineralstoffen usw. über das Trinkwasser – von Interesse (Tabelle 2).

**Tabelle 2:** Faustzahlen für die Relation zwischen Wasser- und Futteraufnahme von Kleinsäufern bei üblicher Umgebungstemperatur

	ml/g TS*	ml/100 g KM**
Hamster	1 (- 2)	5–10
Gerbil	1 (- 2)	4–7
Chinchilla	1 (- 2)	2–12
Meerschweinchen	2 (- 4)	6–20
Zwergkaninchen	2 (- 4)	6–15

\*Trockensubstanz; \*\* Körpermasse

Praktisch erfolgt die Wasseraufnahme von Kleinsäufern nur über Tränkwasser und Futter. Letzteres zeigt mitunter größere Variationen im Trockensubstanzgehalt („trockene“ Futtermittel wie kommerzielle Mischfutter enthalten durchschnittlich nur 10 % Wasser, während frische Grünfutter wie Möhren oder Gras mitunter bis zu 80–90 % Wasser enthalten). Um die Wasserversorgung der Tiere beurteilen zu können, ist es daher wichtig, nicht nur die Aufnahme über das separate Wasserangebot zu erfassen, sondern auch die Anteile der verschiedenen Futtermittel an der Gesamtration zu berücksichtigen (Coenen & Schwabe 1995).

## Zusammenfassung

Erste wichtige Informationen bei der Auswahl eines Mischfutters bzw. einer Rationskalkulation bietet die Deklaration, die dementsprechend leicht verständlich gestaltet werden und alle für den Tierbesitzer wichtigen Informationen enthalten sollte (z.B. Allein- oder Ergänzungsfutter?). Dabei sollten auch verständliche, ernährungsphysiologisch begründete Fütterungshinweise erfolgen. Darüber hinaus wären Informationen wünschenswert, die auch auf die jeweilige Haltung des Tieres eingehen (z.B. Ergänzung ballaststoffreicher Komponenten bei strohloser Haltung; Einsatz von Ergänzungspräparaten nur zur Ergänzung und nicht als Hauptfutter usw.). Bisher auf dem Markt erhältliche Futtermittel berücksichtigen nicht immer bzw. häufig nur bedingt den herbivoren Charakter der meisten Nager. So weisen viele Produkte für Tiere im Erhaltungsstoffwechsel zum einen Defizite an strukturierter Rohfaser auf (insbesondere bei Verzicht auf ein paralleles Angebot von Heu), zum anderen ermöglichen sie (v.a. sog. „Buntfutter“) dem Tier aufgrund der Konfektionierung (native Komponenten) die Auswahl besonders schmackhafter Futtermittel, die mitunter gesundheitliche Risiken bergen (fettreiche Komponenten → Adipositas; Getreide → Ca-Defizit). Auch das Angebot echter Alleinfutter in pelletierter Form bzw. auf der Basis nativer Komponenten beinhaltet oftmals aufgrund des feinen Vermahlungsgrads der Bestandteile einen Mangel an strukturierter Rohfaser, sodass gerade bei diesen Futtermitteln grundsätzlich parallel Heu angeboten werden sollte (bei gleichzeitig restriktivem Angebot des Mischfutters). Insgesamt gilt sowohl für die Tierhalter wie auch für die Industrie, dass eben auch ein Zuviel des Guten mit Risiken für das Tier verbunden sein kann. Im Hinblick auf eine art- und bedarfsgerechte Ernährung kleiner Nager wäre die Konzeption eines „echten Alleinfutters“ wie beispielsweise eines Briketts auf der Basis strukturierter Rohfaser (z.B. Heu mit ausreichender Partikellänge), dem die übrigen Komponenten zur Vermeidung einer Selektion durch das Tier in einem ausgewogenem Nährstoffverhältnis zugesetzt wären, von Interesse.

## Literatur

1. Coenen M, Schwabe K (1995): Wasseraufnahme und -haushalt bei Kaninchen, Meerschweinchen, Chinchilla und Hamster bei Angebot von Trocken- bzw. Saftfutter. DVG, 9. Arbeitstagung über Haltung und Krankheiten der Kaninchen, Pelztier und Heimtiere. Fachgruppe Kleintierkrankheiten, Celle 1995, 148-149.
2. Kamphues J (1989): Ca-Stoffwechsel bei Kaninchen – Bedeutung für die Kleintierpraxis. 35. Jahrestagung der DVG-Fachgruppe „Kleintierkrankheiten“, 12.-14.10.1989, Gießen, 314-321.
3. Kamphues J (1999): Harnsteine bei kleinen Heimtieren. In: KAMPHUES, J., WOLF, P. und M. FEHR (Hrsg.): Praxisrelevante Fragen zur Ernährung kleiner Heimtiere (kleine Nager, Frettchen, Reptilien). Tagungsband einer Fortbildung des Instituts für Tierernährung und der Klinik für kleine Haustiere, 2.10.1999, Hannover, 99-104.
4. Kamphues J, Coenen M, Iben C, Kienzle E, Pallauf J., Simon O, Wanner M, Zentel J (2009): Supplemente zu Vorlesungen und Übungen in der Tierernährung. 11. Aufl., Schaper, Hannover.
5. Schröder A (2000): Vergleichende Untersuchungen zur Futteraufnahme von Zwergkaninchen, Meerschweinchen und Chinchilla bei Angebot unterschiedlich konfektionierter Einzel- und Mischfuttermittel. Diss. med. vet., Stiftung Tierärztliche Hochschule.
6. Wenger A (1997): Vergleichende Untersuchungen zur Aufnahme und Verdaulichkeit verschiedener rohfaserreicher Rationen und Futtermittel bei Zwergkaninchen, Meerschweinchen und Chinchilla. Diss. med. vet., Stiftung Tierärztliche Hochschule.
7. Wolf P, Kamphues J (1995): Probleme der art- und bedarfsgerechten Ernährung kleiner Nager als Heimtiere. Der praktische Tierarzt 12, 1088-1092.

8. Wolf P, Kamphues J (1996): Untersuchungen zu Fütterungseinflüssen auf die Entwicklung der Incisivi bei Kaninchen, Chinchilla und Ratte. Kleintierpraxis 41, 723-732.
9. Wolf P, Bucher L, Kamphues J (1993): Untersuchungen zu Fütterungseinflüssen auf Wachstum und Abnutzung der Schneidezähne beim Zwergkaninchen. In: DVG-Tagungsbericht der 8. Arbeitstagung über Haltung und Krankheiten der Kaninchen, Pelztier und Heimtiere, 141-147.
10. Wolf P (2009): Diätetische Maßnahmen bei Störungen am Verdauungstrakt „kleiner Nager“. Tagungsband der 1. Meller Kleinsäugertagung, 21.2.2009, Melle.

## Laichen und Abweichstörungen bei Koi

**Kathrin Pees\***

Klinik für Vögel und Reptilien, Universität Leipzig

### Einleitung

Abweichstörungen spielen eine bedeutende Rolle bei Koi und treten insbesondere in den Sommer- und Herbstmonaten auf. Sie gehen in der Regel mit einer umfangsvermehrten Leibeshöhle einher, dieses Symptom wird auch zumeist vom Besitzer erkannt. Ziel der Diagnostik ist es deshalb, Differenzialdiagnosen wie beispielsweise infektiöse Geschehen, welche sich in einer Bauchwassersucht äußern und damit zu Umfangsvermehrungen führen können, abzugrenzen. In Bezug auf das Laichgeschehen selbst gilt es herauszufinden, ob es sich um physiologisch angebildeten Laich oder krankhafte Veränderungen handelt.

### Physiologisches Laichverhalten

Normales Laichverhalten zeigen die Karpfen (zu denen auch die Koi gehören) jedes Jahr Anfang Mai bis Ende Juni. Dazu suchen die Karpfen flache, sonnenbeschienene Gewässerbereiche auf und geben ihre Geschlechtsprodukte (Rogen und Milch) ab. Karpfen suchen sich dicht bewachsene Uferzonen zum ablaichen aus, weshalb man sie zu den Krautlaichern zählt.

Da in einem Naturgewässer das Futterangebot deutlich knapper ausfällt als bei der Pflege in einem Zierteich, wird von weiblichen Karpfen weniger Laich angebildet als von weiblichen Koi. Die angebildete Menge an Eiern kann bei Koi bis zu 70 % des Körpergewichts ausmachen. Dazu kommt, dass man in Koiteichen das ganze Jahr weibliche Tiere beobachten kann, die einen sehr voluminösen Bauch haben. Der gängige Koiteich besitzt eine geometrische Form, hat steile Wände und eine einheitliche Tiefe von etwa 2–3 Metern. Durch ständige Umwälzung des Wassers bilden sich keine Temperaturunterschiede mehr aus. Oft liegen die Teiche schattig, um einer Algenbildung vorzubeugen.

Günstige Faktoren für das Ablaichen von Koi:

- Erwärmung des Wassers über 20 °C
- Temperaturunterschiede von bis zu 4 °C (nach oben oder unten)
- Flachwasserzonen
- Wasserpflanzen, Laichbürsten
- Geschlechterverhältnis 1 Weibchen : 2 Männchen
- ausreichende Sauerstoffversorgung
- hoher Luftdruck
- restriktive Fütterung in der Laichperiode
- optimale Besatzdichte

---

\* fischtierarzt@arcor.de



**Ablaichstörungen**

Wenn Koi nicht ablaichen, kann das durch verschiedene Faktoren verursacht oder beeinflusst sein. Die wichtigsten sind:

- fehlende Uferregionen, fehlendes „Kraut“
- überwiegend weibliche Tiere
- starke Fütterung
- hohe Besatzdichte (Unruhe)
- Sauerstoffmangel (Werte um 3–4 mg Sauerstoff pro Liter Wasser)
- gleichbleibende oder tiefe Temperaturen
- Hälterung von sehr alten und/oder verfetteten Koi
- tiefer Luftdruck

Es sollte das Ziel eines Koibesitzers sein, dass seine Tiere ablaichen, da große Laichansammlungen im Bauchraum alle anderen Organe verdrängen und ihre Funktionen beeinträchtigen können. Vor allem der Kreislauf ist beansprucht und die Verdauung ist eingeschränkt. Vor der Winterruhe sollte der Koi abgelaicht haben, um unbelastet und ohne Energiedefizite über den Winter zu kommen.

Zum Ablaichen kann man folgende Hilfen anbieten:

- das Installieren von Laichbürsten
- das richtige Geschlechterverhältnis
- flaches, sauerstoffreiches und warmes Wasser
- restriktive Fütterung
- häufig ist ein Umsetzen in ein anderes Becken Auslöser für spontanes Ablaichen

**Pathologische Veränderungen**

Bei Koi, die ihren Laich trotz optimierter Haltung nicht ablegen können, kann das folgende Ursachen haben:

- Verletzungen (wenn laichreife Koi springen oder beim Fangen runterfallen)
- Inzucht (Deformation der Eierstöcke, Zwitter, fehlende Eileiter)
- Verklebungen durch Infektionen
- Zysten und Tumore
- Verfettung der Geschlechtsorgane

**Diagnostik**

Zur Kontrolle der Haltung ist ein Teichbesuch empfehlenswert. Dabei kann eine ausführliche Anamnese und eine Besichtigung des Teiches (inklusive Untersuchung aller relevanten Wasserparameter) stattfinden. Weiterführend ist eine Ultraschalluntersuchung sinnvoll. Zum einen ist dieses bildgebende Verfahren für den Fisch mit wenig Stress verbunden, zum anderen kann dadurch eindeutig abgeklärt werden, ob es sich um Laich, eine Bauchwassersucht und eine pathologische Veränderung handelt. Die ausgebildeten Gonaden der Koi sind gut darstellbar.

**Therapie**

An erster Stelle steht die Haltungsoptimierung. Hier muss der Halter Möglichkeiten schaffen, die es seinen Koi ermöglichen ihren Laich abzugeben. Er kann zwischen einem grundsätzlichen Umbau seiner Teichanlage oder einem vorübergehenden Becken, welches alle oben aufgeführten Faktoren berücksichtigt, wählen.

Ist ein Rogner derart mit Laich angefüllt, das Lebensgefahr besteht, bleibt als letzter Ausweg die Kastration des Koi. Für diese aufwändige Operation ist eine weitläufige Eröffnung der Bauchhöhle nötig. Neben der großen Wundfläche und der guten Durchblutung der Ovarien ist die enorme Veränderung der Druckverhältnisse im Fisch bei Herausnahme der Gonaden ein großer Risikofaktor. Der Koi ist für etwa 6 Wochen Intensivpatient.

Die Anwendung von Hypophysenhormonen ist in der Karpfenteichwirtschaft dazu gedacht, das Ablaichen laichbereiter Karpfen steuerbarer zu gestalten. Dieses Verfahren ist zwar auch bei Koi beschrieben, seine Anwendung ist aber für die Patienten mit einem hohen Risiko verbunden.

**Literatur**

Die Literatur kann bei der Autorin erfragt werden.

## Differentialdiagnosen für Umfangsvermehrungen bei Zierfischen

**Peter Steinbauer\***

Tierarztpraxis für Fische, Augsburg

Im Rahmen dieses Referats wird auf Differenzialdiagnosen zum Laichverhalten als Ursache für Umfangsvermehrungen bei Zierfischen eingegangen. Häufig in der Zierfischpraxis auftretende Fälle werden vorgestellt.

Innere Neoplasien sind vor allem bei Koi-Karpfen häufig anzutreffen. Hierbei können verschiedene Organsysteme betroffen sein. Bei Koi scheint eine Prädisposition für Gonadentumore zu bestehen (Harshbarger 2001). Meist handelt es sich um große, raumgreifende Massen, die den Bauchraum bereits größtenteils ausfüllen und den Tierbesitzern als deutliche Schwellung des Bauches aufgefallen sind. Bei Pfauenaugenbuntbarschen auftretende Nierenadenome zeigen ein weiteres Beispiel für eine vermutete speziespezifische Prädisposition bei Fischen (Hochwartner *et al.* 2009).

Nicht mit Neoplasien zu verwechseln sind bei Fischen häufig zu findende tumorähnliche Strukturen, welche durch chronisch entzündliche Prozesse und Parasiteninvasionen bedingt sein können (Hoffmann 2005). Beispiele hierfür wie die Hoferellose beim Goldfisch werden vorgestellt.

Infektiös bedingte Krankheitsprozesse können durch raumfordernde entzündliche Prozesse und Flüssigkeitsansammlungen in Bauchraum oder Schwimmblase zu Schwellungen des Abdomens führen. Von Fischhaltern wird dabei gerne von der „Bauchwassersucht“ gesprochen. Auf mögliche Ursachen dieses Symptomkomplexes wird näher eingegangen. Bei Koi und Karpfen kann die hier als infektiöse Bauchwassersucht bezeichnete Erkrankung durch eine Viruserkrankung, die Frühjahrsvirämie der Karpfen, verursacht werden (Schreckenbach 2003). Andere Viruserkrankungen, insbesondere Iridoviren als Ursache für Abdomenschwellungen, werden bei einigen Aquarienfischen, wie Fadenfischen und Skalaren (Rodger *et al.* 1997), beschrieben. Anhand der vorgestellten Fälle wird auf diagnostische Möglichkeiten am lebenden Patienten wie auch post mortem eingegangen.

### Literatur

1. Harshbarger JC (2001): Neoplasia and developmental anomalies. BSAVA Manual of Ornamental Fish. Ed: Wildgoose WH, 2<sup>nd</sup> edition, pp. 219-224. British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, UK.
2. Hoffmann RW (2005): Fischkrankheiten. Verlag Eugen Ulmer: Stuttgart.
3. Hochwartner O, Loupal G, Schmidt-Posthaus H, Licek E (2009): Gehäuftes Auftreten von spontanen Nierenadenomen bei *Astronotus ocellatus*. Treffen der AG Zierfischkrankheiten der Deutschen Sektion der EAFP, Berlin.
4. Rodger HD (1997): Systemic iridovirus infection in freshwater angelfish, *Pterophyllum scalare* (Lichtenstein). J Fish Dis. 20:69-72.
5. Schreckenbach K (2003): Erkrankungskomplex der infektiösen Bauchwassersucht bei Karpfen. Fischer & Teichwirt 4/2003: 126-127.

---

\* psteinbauer@web.de

## Die Physiologie und Pathologie der Legetätigkeit bei Reptilien

**Julian Schlömer\*<sup>1</sup>, Michael Pees<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Tierärztliche Klinik für Kleintiere, Fixheide, Leverkusen; <sup>2</sup>Klinik für Vögel und Reptilien, Universität Leipzig

Bei Reptilien in Gefangenschaft stellt die Legenot eine häufige Erkrankung dar. Oft sind es primär keine infektiösen Ursachen, sondern Haltungsfehler, welche zu einer Legenot führen.

### Physiologie der Legetätigkeit

Wann Reptilien beginnen sich fortzupflanzen, hängt sehr stark von der Größe und weniger vom Alter der Tiere ab. Im natürlichen Habitat wird die Fortpflanzung vieler Reptilien vom Klima im Jahresverlauf beeinflusst. So findet die Paarung und Eiablage bei Arten, welche eine Winterruhe halten bzw. eine Zeit reduzierter Aktivität zeigen, meist nach selbiger statt. Hierunter fallen Arten aus Nordamerika, dem südlichen Südamerika, südlichen Afrika, Madagaskar, Europa, Asien und Australien. Im Terrarium häufig gehaltene Arten, wie Kornnattern, Strumpfbandnattern, Schmuck- und Schlammschildkröten (Nordamerika), Pantherchamäleons (Madagaskar), europäische Landschildkröten (Europa, Asien), Jemenchamäleons, Leopardgeckos (Asien) und Bartagamen (Australien), weisen eine Saisonalität auf. Aber auch Königspythons aus Zentralafrika, obwohl äquatorialnah, legen, bedingt durch die wechselnde Niederschlagsmenge im Jahr, nur in bestimmten Monaten des Jahres Eier.

Arten aus äquatorialnahen Gebieten, in denen die Temperatur und Niederschlagsmenge im gesamten Jahresverlauf ähnlich gute Bedingungen bieten, wie grüne Wasseragamen, Köhlerschildkröten und Regenbogenboas, reproduzieren im gesamten Jahresverlauf.

Unter Terrarienbedingungen vermögen es Halter sehr häufig nicht, den gesamten klimatischen Jahresverlauf dem des natürlichen Habitats nachzustellen. Sehr häufig werden Temperatur, Tageslichtlänge, Lichtintensität und Futterangebot in nicht adäquatem Maße angeboten. Bekanntestes Beispiel stellen hier die nordamerikanischen Schmuckschildkröten dar, welche im Sommer sehr häufig im Gartenteich gepflegt werden (Tageslichtlänge ↑, Lichtintensität ↑, Temperatur ↓ [Wassertemperatur im Gartenteich oft keine 20 °C], Futterangebot wechselnd) und im Winter warm gehalten werden (Tageslichtlänge ↓, Lichtintensität ↓, Temperatur ↑ [Wassertemperatur oft um die 26 °C], Futterangebot wechselnd). Abrupte Wechsel von Gartenteich zu Zimmerhaltung können so den natürlichen Fortpflanzungszyklus stören.

### Legezeitpunkt

Bei Reptilien steht die Paarung in keinem direkten zeitlichen Zusammenhang zum Legezeitpunkt. So ist bei Schildkröten eine Spermien-speicherung von bis zu 3 Jahren beschrieben und viele weibliche Schildkröten bilden bei adäquaten Haltungsbedingungen Gelege an und legen Eier, obwohl keine männlichen Partner zugegen sind. Der Zeitraum von der Anbildung größerer Follikel bis zum Legen der Eier kann, z.B. bei Schildkröten mit ca. 3 Wochen, sehr kurz sein, sich aber bei veränderten

---

\* julianschloemer@gmx.de

Bedingungen auch über 3 Monate hinziehen. Veränderte Bedingungen lassen sich vom Pfleger nicht einfach durch Fütterung, Tageslichtlänge, Lichtintensität und Wasserangebot messen, teilweise vermuten Pfleger auch einen Einfluss durch Hochdruck- und Tiefdruckwetterlagen. Bei Königspythons wird von mehreren Pflegern ein zeitlich ähnlicher Ablauf von der erfolgreichen Kopulation bis zur Eiablage beschrieben, jedoch wird auch dieser mindestens von der Haltungstemperatur beeinflusst.

### **Fortpflanzungsstrategien**

Reptilien können ovipar, ovovivipar und vivipar sein, d.h. es gibt Reptilien, welche Eier legen, bei denen zum Legezeitpunkt aus Eiern fertig entwickelte Jungtiere schlüpfen und Reptilien, welche lebende Jungtiere zur Welt bringen, die über eine Plazenta bis zur Geburt versorgt werden. Bei den Eier legenden Arten unterscheidet man außerdem zwischen Arten, welche weichschalige und denen, die hartschalige Eier ablegen. Gerade bei den ovoviviparen Arten und Arten, welche weichschalige Eier legen, kann es bei einer Nichtbefruchtung zur Entstehung sogenannter Wachseier kommen, welche sehr häufig bei der Eiablage Probleme verursachen.

Beispiele:

Arten, welche hartschalige Eier legen:

- alle Krokodile
- einige Schildkrötenarten (Landschildkröten, ein Teil der Sumpfschildkröten)
- einige Geckoarten

Arten, welche weichschalige Eier legen:

- Eier legende Schlangen
- Eier legende Echsen
- einige Schildkrötenarten (Wasserschildkröten, ein Teil der Sumpfschildkröten)

ovovivipare Arten:

- die meisten Boas
- die meisten Vipern, alle Klapperschlangen
- einige Nattern

vivipare Arten:

- viele Skinke

### **Hormone, welche zum Legezeitpunkt eine Rolle spielen**

Follikelstimulierendes Hormon (FSH) soll die Entwicklung des Eierstocks beeinflussen, die Ovulation steuern und auch die Sekretion von Östrogen und Testosteron beeinflussen. Östrogen stimuliert die Dotterbildung. Progesteron soll vom Gelbkörper gebildet werden und einen stark hemmenden Effekt auf weitere Ovulationen haben.

**Pathologie der Legetätigkeit**

Sowohl infektiöse als auch nicht infektiöse Ursachen können zur Legenot führen. Im Folgenden eine Auflistung der wichtigsten Faktoren, welche die normale Legetätigkeit stören können:

- 1) Haltung:
  - Ernährung
  - Licht
  - adäquate Legemöglichkeiten
- 2) nicht infektiöse Erkrankungen:
  - Mangel
  - Obstipation
  - Trauma
  - Anbildung zu großer Eier bzw. Deformierung des Panzers
  - Anbildung eines 2. Geleges ohne vorherige Ablage des 1. Geleges
  - Erschöpfung
  - Stress, Gruppenzusammensetzung
- 3) infektiöse Ursachen:
  - aufsteigende Infektionen des Eileiters
  - Septikämie
- 4) iatrogene Ursachen:
  - Applikation von Oxytocin → Ei im Harnsack
  - mechanische Manipulation bei Echsen und Schlangen mit Zerschneiden von Eiern bzw. Verlegen vom Legedarm

**Notfall**

Eine nicht physiologische Legetätigkeit stellt zunächst keine Notfallsituation dar, kann aber durch einen Erschöpfungszustand der Tiere zu einer solchen werden. Gerade Chamäleons, welche Eier tragen, können von einem auf den anderen Tag plötzlich apathisch werden und sind dann auch nicht mehr narkosiefähig.

**Literatur**

1. Rudloff H-W (1990): Schildkröten, Vermehrung von Terrarientieren. Leipzig: Urania-Verlag.
2. Ross RR, Marzec G (1994): Riesenschlangen, Zucht und Pflege. Ruhmannsfelden: bede-Verlag.
3. Mader DR (2006): Reptile medicine and surgery. St Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
4. McArthur S, Wilkinson R, Meyer S (2004): Medicine and surgery of tortoises and turtles. Oxford: Blackwell Publishing.

## Die Diagnostik der Legenot bei Reptilien

**Maria Hänse\*, Sandra Schroff, Michael Pees**

Klinik für Vögel und Reptilien, Universität Leipzig

### Anamnese

Gerade in der Reptilienmedizin ist die Erhebung von Anamnesedaten ein besonders wichtiger Bestandteil der Diagnostik. Häufig finden sich in den vom Besitzer geschilderten Haltungsbedingungen bereits wichtige oder auch die einzigen Anhaltspunkte für die Ursache einer Legenot.

Wichtige zu erhebende Anamnesedaten sind: Geschlecht und Alter, Zufuhr von Kalzium und Vitaminen (inkl. Art und Menge der Fütterung), Art der UV-Lampe, Bodensubstrat (Art, Tiefe), Partnertiere im Terrarium, vergangene Eiablagen/aktuell bereits gelegte Eier (Zeitpunkt, Menge, Aussehen, Art der Ablage), Grabeversuche, Einstellung der Futteraufnahme.

Durch die Befragung des Besitzers lässt sich in vielen Fällen bereits abklären, ob tatsächlich angebildete Eier vorhanden sind. Grabeversuche sowie das Einstellen der Futteraufnahme durch das weibliche Tier erfolgen bei physiologischen Zuständen meist erst dann, wenn angebildete Eier im Legedarm vorhanden sind, doch es gibt Ausnahmen.

Wenn bereits bei früheren Eiablagen Probleme aufgetaucht sind, beispielsweise häufig nur sogenannte „Wachseier“ (unbefruchtete, übertragene Eier) abgelegt wurden, kann hier ein dauerhaftes Problem vorliegen. Auch vorangegangene Legenot- oder andere Coelomhöhlenoperationen können Verklebungen oder Strikturen des Legedarms zur Folge haben.

Hinweise auf eine kalziummangelbedingte Legenot sind: Keine ausreichende Kalziumzufuhr, das Fehlen einer adäquaten UV-Lampe bzw. keine ausreichende Zufuhr von Vitamin D3 und die bereits erfolgte Ablage schlecht kalzifizierter Eier. Zu beachten ist, dass Reptilieneier einen artspezifischen Kalzifikationsgrad aufweisen, denn es gibt hartschalige (z.B. Europäische Landschildkröten) bzw. weichschalige Eier (z.B. Schlangen, die meisten Echsen).

Eine psychisch bedingte Legenot lässt sich vermuten, wenn keine artgerechten Bedingungen zur Eiablage im Terrarium vorhanden sind, beispielsweise wenn das Bodensubstrat ungeeignet (nicht grabfähige Einstreu wie Buchenholzspäne, Kokosfasern oder feiner, trockener Sand) oder nicht tief genug ist. Manche Reptilienarten benötigen auch ganz spezielle Eiablagemöglichkeiten. Auch Stress, verursacht durch im Terrarium befindliche Partnertiere, ungeschützte bzw. gut einsehbare Eiablageplätze oder häufige Störung durch den Besitzer, können Gründe dafür sein, dass Eier nicht abgelegt werden. Die Besitzer berichten dann von einer permanenten Unruhe des weiblichen Tieres sowie von Grabeversuchen, die erfolglos bleiben. Die vorberichtliche Ablage von nicht eingegrabenen Eiern, beispielsweise frei ins Terrarium, in das Wassernapf oder bei Wasserschildkröten frei ins Wasser, ist in der Regel ein Zeichen dafür, dass ein Tier keine geeignete Grabemöglichkeit gefunden hat. Zu beachten ist, dass es auch Reptilien gibt, die ihre Eier physiologischerweise nicht vergraben.

---

\* haense@vogelklinik.uni-leipzig.de

### Klinische Untersuchung

Im Rahmen der klinischen Untersuchung ist vor allem zu achten auf: Verifikation des Geschlechts, Adspektion des Abdomens, Palpation des Abdomens, Adspektion der Kloake, ggf. digitale Untersuchung der Kloake, Abklärung von Hinweisen auf reduziertes Allgemeinbefinden, Septikämie, Rachitis, physisch bedingte Legehindernisse.

Durch reine Adspektion des Abdomens kann bei Echsen und Schlangen oft, aber nicht immer die Diagnose „Legenot“ vermutet werden. Rundliche Ausbeulungen des stark umfangsvermehrten Abdomens deuten auf das Vorhandensein von beschalteten Eiern hin. Der Verdacht kann durch vorsichtige Palpation bestärkt werden, jedoch sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die Palpation sowie das generelle Handling auf ein Minimum reduziert werden sollten, um dem Tier Schmerzen zu ersparen und um eine Beschädigung der Eier oder des Legedarms zu vermeiden, insbesondere da ohnehin weiterführende bildgebende Diagnostik erforderlich ist. Eine präovulatorische Follikelretention äußert sich bei Echsen und Schlangen meist nur durch ein umfangsvermehrtes Abdomen ohne Ausbeulungen. Bei der Palpation lassen sich manchmal Follikel ertasten.

Bei Schildkröten sind angebildete Eier, im Gegensatz zu Follikeln, durch tiefe Palpation in der Kniebucht zu ertasten, wenn diese bereits sehr weit kaudal liegen, indem das Tier senkrecht mit der Kloake nach unten gehalten und am besten beide Kniebuchten gleichzeitig untersucht werden.

Bereits in der Kloake befindliche Eier werden durch Adspektion und oberflächliche Palpation der Kloake diagnostiziert. Bei größeren Tieren, vor allem bei Schildkröten, ist auch die digitale Untersuchung der Kloake mit einem behandschuhten Finger möglich. Bereits weit genug kaudal im Geburtskanal befindliche Eier können direkt ertastet werden. Deren mehr oder weniger raue bzw. harte Oberfläche kann auch mit einer stumpfen Metall-Knopfkanüle durch vorsichtiges Klopfen oder Kratzen erkannt werden. Wenn jedoch noch Gewebeschichten über der Eischale ertastbar sind, lässt sich nicht ermitteln, wie weit das Ei im Geburtskanal bereits vorangekommen ist.

Bei kalziummangelbedingter Legenot finden sich klinisch manchmal verkrümmte Knochen oder verwachsene Panzer als rachitische Erscheinungen, wenn der Kalziummangel bereits länger besteht. Jedoch sind auch frische Frakturen durch Kalziumauszehrung im Rahmen der Eianbildung möglich.

Auch einige Legehindernisse lassen sich bereits klinisch erkennen, wie beispielsweise ein flacher Panzer mit abgekipptem Becken bei Schildkröten oder verschobene bzw. verformte Beckenknochen durch ältere Prozesse bei Echsen, aber auch Kloakenzubildungen oder -umfangsvermehrungen.

Sofern sonstige klinische Erscheinungen, wie eine Apathie des Tieres oder gerötete Schuppen bzw. ein geröteter Bauchpanzer als Hinweis auf eine Septikämie gegeben sind, sind diese Befunde in die Diagnostik mit einzubeziehen und zu therapieren. In manchen Fällen kann ein Aufschieben weiterführender Diagnostik bis zur Stabilisierung des Tieres erforderlich sein, jedoch ist eine schnelle Beseitigung der Legenot nach adäquater Diagnostik oft die einzige Rettung für das Leben des Tieres.

### Röntgenuntersuchung

In der Regel ist das Röntgenbild der erste weiterführende Schritt in der Diagnostikkaskade der Legenot. Auch wenn durch die klinische Untersuchung bereits die Diagnose „Legenot“ gestellt wurde, muss dennoch abgeklärt werden, ob die Eier überhaupt auf physiologischem Wege gelegt



werden können oder ob beispielsweise Legehindernisse vorhanden sind. Außerdem kann hierbei oft schon verifiziert werden, ob es sich tatsächlich um Eier oder doch um Follikel handelt. Beim Röntgen ist darauf zu achten, das Abdomen nicht unnötig mechanisch zu belasten, was einerseits durch vorsichtiges Handling, andererseits aber auch durch das Röntgen in einer Plastikbox erreicht werden kann.

Die Interpretation des Röntgenbilds sollte folgende Punkte beinhalten: Anzahl, Lage und Größe der Eier im Vergleich zum Beckendurchmesser, Beschaffenheit der Eischalen (Kalzifikationsgrad, Intaktheit, Verformungen, Auflagerungen), Vorhandensein von Legehindernissen, Beurteilung der Knochen.

Eine kalziummangelbedingte Legenot erkennt man häufig an schlecht kalzifizierten, möglicherweise verformten Eischalen, aber auch an wenig röntgendichten, verkrümmten oder frakturierten Knochen. Hierbei können einerseits die unphysiologisch ausgebildeten Eier ein Legehindernis darstellen und andererseits kann eine kalziummangelbedingte Muskelschwäche die Legetätigkeit unmöglich machen.

Im Röntgenbild erkennbare Legehindernisse, die die konservative Entwicklung der nachfolgenden Eier erschweren, sind beispielsweise Beckenverengungen (häufig durch Beckenverformungen bei rachitischen Schildkröten oder nach Beckenfrakturen), zu große oder vor dem Beckeneingang quer liegende bzw. feststeckende Eier oder seltener auch Blasensteine oder Koprolithen. In jedem Fall ist für die endgültige Beurteilung der Größen- und Lageverhältnisse am Becken eine 2. Röntgenebene erforderlich. Hierbei sollte allerdings berücksichtigt werden, dass sich der Beckendurchmesser während der Legetätigkeit unter Umständen noch weiten kann und dass gerade die weichschaligen Eier der Echsen und Schlangen noch verformbar sind und sich dem „Geburtsweg“ anpassen können.

Hinweise auf schon lange übertragene Eier sind gegeben, wenn, vor allem bei Schildkröten, sehr stark kalzifizierte („überbeschalte“) Eier mit unregelmäßiger Oberfläche oder aber, bei Echsen und Schlangen, stark verformte, zusammengedrückte Eier sichtbar sind. Hier sind häufig Verklebungen mit dem Legedarm zu erwarten.

Je nach Tierart und Alter kann auch die Eizahl darauf hindeuten, dass sich mehr als nur 1 Gelege im Legedarm befindet. Bei Landschildkröten ist das Vorhandensein von großen Eizahlen mit unterschiedlichem Kalzifikationsgrad meist ein Hinweis darauf, dass sich hier bereits mehrere Gelege angesammelt haben, während sich bei vielen Echtenarten, wie Bartagamen oder Chamäleons, der Legedarm mitsamt der zahlreichen Eier physiologischerweise bis in die kraniale Coelomhöhle ausdehnen kann. Die Eier älterer Gelege sind bei Schildkröten dann oft deutlich stärker kalzifiziert als neu angebildete Eier. Es ist allerdings auch möglich, dass Eier der Schildkröten bei Legeversuchen in unphysiologische Nischen gelangen und dort sehr lange unbemerkt verweilen können. Bei relativ weit kaudal und median versammelten, meist hyperkalzifizierten Eiern im Röntgenbild kann man vermuten, dass diese in den Harnsack gelangt sind.

Des Weiteren ist bei Schildkröten das Augenmerk auf das Vorhandensein zerbrochener Eier zu legen, da bei diesen selbst schlecht kalzifizierte Eier häufig eine harte Schale aufweisen und somit ein hohes Risiko einer Legedarmverletzung in sich bergen. Bei Echsen und Schlangen stellen allerdings auch beschädigte („zerrissene“) Eier meist keine größere Gefahr für den Legedarm dar. Trotzdem ist die Ursache für die Beschädigung der Eier zu ergründen, und es gilt zu beachten, dass eine Wehentätigkeit solche kollabierten Eier häufig nicht mehr so gut vorwärtsbewegen kann.

Auch die präovulatorische Follikelretention lässt sich, vor allem bei Echsen, oftmals schon im Röntgenbild von der postovulatorischen Legenot abgrenzen. Hierbei sind eher rundliche statt längliche Weichteilschatten zu erkennen, die keinerlei Kalkschale aufweisen. Bei vielen Echsen unterscheidet sich auch die Lage dieser Follikel von Eiern im Legedarm in der laterolateralen Aufnahme: Das stark follikelbesetzte Ovar ist kaudodorsal in der Leibeshöhle aufgehängt und verläuft von dort aus nach kranioventral, während der Legedarm eher im kaudoventralen Bereich der Leibeshöhle beginnt und sich in Richtung kranial bzw. kraniodorsal ausdehnt. Jedoch ist der Ausschluss einer postovulatorischen Legenot auch anhand des Röntgenbilds nicht immer möglich, vor allem, wenn es sich um schlecht beschaltete oder um frisch angebildete Eier handelt. Wenn der klinische Zustand des Tieres es zulässt, kann eine Kontrollaufnahme nach einigen Tagen in Erwägung gezogen werden.

### **Sonographie**

Da mittels sonographischer Untersuchung kein Überblick über die Verhältnisse im Abdomen verschafft werden kann und beispielsweise keine Rückschlüsse auf die Eizahl möglich sind, kann diese die röntgenologische Untersuchung nicht ersetzen. Jedoch gibt die Ultraschalluntersuchung wertvolle Hinweise auf die innere Beschaffenheit oder die Lokalisation der Eier bzw. Follikel.

Insbesondere sollten folgende Merkmale beachtet werden: Form und Größe der untersuchten Strukturen, Beschaffenheit des Inhalts und der äußeren Abgrenzung, umgebende Organe.

Eine präovulatorische Follikelretention sollte in jedem Fall sonographisch ausdiagnostiziert werden. Hier ist nicht nur eine Aussage möglich, ob es sich um Follikel oder um Eier handelt, sondern insbesondere auch, ob tatsächlich ein pathologischer Zustand, also eine Follikelretention, vorliegt oder ob das Tier sich in einem physiologischen Fortpflanzungsstadium befindet und aus anderen Gründen verschiedene Symptome zeigt. Physiologische Follikel der Schlangen und Echsen sind rundlich, alle etwa gleich groß, da sie gleichzeitig angebildet werden und gleichzeitig ovulieren und im Inneren relativ echoreich und homogen, können aber auch ein echoärmeres Zentrum oder eine konzentrische Schichtung aufweisen. Bei Schildkröten, bei denen im Übrigen eine Follikelanbildung röntgenologisch meist nicht darstellbar ist, können die Follikel allerdings unterschiedlich groß sein, da sie nacheinander angebildet werden und ovulieren. Somit können bei diesen auch reife Follikel und Eier gleichzeitig nachweisbar sein, was bei Schlangen und Echsen auf pathologische Zustände hinweisen würde. Ansonsten sind Follikel dann als pathologisch verändert anzusehen, wenn sie eine unregelmäßige Form und inhomogenen oder in der Echogenität veränderten Inhalt aufweisen, wenn sie je nach Tierart besonders groß oder besonders zahlreich angebildet sind oder wenn sie, außer bei Schildkröten, deutliche Größenunterschiede aufweisen.

Sofern angebildete Eier im Röntgenbild nicht sicher diagnostiziert werden konnten, ist durch die sonographische Untersuchung eine Unterscheidung von Follikeln meist möglich. Eier sind oval geformt, ungefähr gleich groß (auch bei Schildkröten), von einer echodichten, oft einen Schallschatten erzeugenden Schale umgeben und weisen im fortgeschrittenen Stadium im Inneren 2 relativ geradlinig abgetrennte Phasen, eine echoreiche Dotter- und eine fast echofreie Albumin- bzw. Eiklarzone auf. Um die Eier herum ist häufig der Legedarm als sehr dünnes Häutchen sichtbar. Jedoch sind frisch angebildete Eier oft noch schwer von Follikeln abgrenzbar, sodass eine Kontrolluntersuchung nach einigen Tagen durchgeführt werden sollte, wenn dies möglich ist.

Pathologisch veränderte Eier, die dann meist schon längere Zeit im Legedarm liegen, sind unregelmäßig verformt bzw. gegeneinander eingedrückt oder verklebt und haben einen inhomogenen Inhalt, in dem die 2 Phasen deutlich miteinander vermischt sind.

Beim Vorliegen einer Salpingitis ist möglicherweise freie, inhomogene Flüssigkeit im Legedarm sonographisch sichtbar. Auch Verklebungen zwischen Legedarm und Eiern lassen sich oft darstellen.

Im Harnsack befindliche Eier lassen sich sehr gut differenzieren, wenn der Harnsack um das Ei herum mit Uraten gefüllt ist, außerdem ist zu beachten, dass der Legedarm kranial eines Eies offen ist, während der Harnsack eine kraniale Begrenzung hat. Jedoch sind auch Fehlinterpretationen möglich, wenn sich beispielsweise ein stark gefüllter Harnsack um den Legedarm legt.

### **Blutchemische Untersuchung**

Während der Dotteranbildung kommt es zu einem Anstieg des Blutkalziums, da dieses im Dotter zur Versorgung des Embryos eingelagert wird, aber auch zu erhöhten Triglyzerid-, Cholesterol- und Albuminwerten, die mit der Dotterbildung in Zusammenhang stehen. Somit ist unter Umständen eine Abgrenzung möglich, ob sich ein Tier in einem Zustand vor oder nach der Ovulation befindet. Jedoch können all diese Werte auch durch andere physiologische oder pathologische Prozesse verändert sein. Somit ist allein anhand der blutchemischen Untersuchung keine sichere Diagnostik bezüglich des Vorliegens eines prä- oder postovulatorischen Prozesses möglich, jedoch kann diese wertvolle Hinweise bezüglich der allgemeinen Kondition bzw. Stoffwechsellage des Tieres im Rahmen einer Legenot geben, um ein adäquates Therapieschema zu entwickeln.

### **Literatur**

1. Krautwald-Junghanns ME, Pees M, Reese S, Tully T (2009): Atlas der bildgebenden Diagnostik bei Heimtieren – Vögel, Kleinsäuger, Reptilien. Hannover: Schlütersche.
2. Mader DR (2006): Reptile medicine and surgery. St Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
3. McArthur S, Wilkinson R, Meyer S (2004): Medicine and surgery of tortoises and turtles. Oxford: Blackwell Publishing.

## Die Therapie der Legenot bei Reptilien

**Sandra Schroff\*, Maria Hänse, Michael Pees**

Klinik für Vögel und Reptilien, Universität Leipzig

### Indikationen zur konservativen Therapie

Zur Wahl einer geeigneten Therapiemethode sind eine ausführliche Anamnese und eine gründliche Diagnostik erforderlich. Es sollte unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands zunächst die am wenigsten invasive, jedoch erfolgversprechendste Methode gewählt werden. Geeignet für eine konservative Therapie sind grundsätzlich nur postovulatorische Legenotsituationen. Es ist unabdingbar, sich durch vorhergehende bildgebende Diagnostik zu vergewissern, dass keine Hinweise auf eine pathologische Veränderung der Eier oder der „Geburtswege“ vorliegen bzw. das Verhältnis von Eigröße und Beckendurchmesser adäquat ist. Zu letzterem ist zu erwähnen, dass bei Arten mit weichschaligen Eiern eine gewisse Komprimierung dieser bei der Passage durchs Becken möglich ist.

Bei Verdacht auf Vorliegen einer psychogenen oder einer erschöpfungsbedingten (Kalziummangel) Legenot ist zunächst das Anbieten eines geeigneten Legeplatzes, strikte Ruhe (Trennung von Partnertieren, Abhängen des Terrariums) sowie eine s.c. Infusion mit Ringer-Glukose-Kalzium-Lösung angezeigt. Hierfür werden 20 ml/kg KGW einer 2:1 Mischung aus Ringer-Lösung und 5 %iger Glukose-Lösung sowie 1 ml/kg KGW einer 10 %igen Kalziumglukonat-Lösung verabreicht. Zur Erhöhung der Gleitfähigkeit kann bei Bedarf Paraffinöl oder Gleitgel in die Kloake eingebracht werden.

Waren diese Maßnahmen erfolglos und liegen keine Hinweise auf Hindernisse während der Eipassage vor, so kann die Kontraktion der Legedärme mit Oxytocin-Gaben (10 I.E./kg KGW i.m., alle 12–24 Stunden) angeregt werden. Nach Erfahrung der Autoren wirkt das Hormon bei Schildkröten und Echsen gut, bei Schlangen allerdings kaum. Zu beachten ist, dass auch hierbei eine ausreichende Kalziumversorgung durch etwa ½ Stunde vorher erfolgte Applikation sichergestellt wird. Ist nach 2-maliger Oxytocin-Applikation kein Erfolg zu verzeichnen, dann ist die konservative Therapie abzubrechen. Sind die Eier deutlich übertragen, so ist auch die Oxytocin-sensible Phase verstrichen. Auch wenn die Eier noch nicht legereif sind, ist Oxytocin wirkungslos. Hinweis: Besonders bei Schildkröten ist die Gefahr, dass Eier in den Harnsack rutschen, bei Oxytocin-Gabe deutlich erhöht.

Bei Schlangen kann auch unter Sedation eine vorsichtige Massage der Eier kloakenwärts erfolgreich sein. Hierbei sollte man darauf achten, dass wirklich das Ei im Legedarm beweglich ist und nicht nur der komplette Legedarm mit Ei nach kaudal verschoben wird. Risiken sind Eiruptur, Legedarmruptur, Legedarminvagination und Legedarmvorfall mit entsprechend weiterführenden Komplikationen.

Bereits im Becken liegende Eier können im Bedarfsfall auch unter Sichtkontrolle mit einer großlumigen Kanüle punktiert, Eiinhalt abgesaugt und das kollabierte Ei mit einer Pinzette vorsichtig aus der Kloake gezogen werden. Komplizierter ist dies bei hartschaligen Landschildkröteneiern, da

---

\* schroff@vogelklinik.uni-leipzig.de

man hier selten ein Widerlager hat, um ausreichenden Druck auszuüben. Weiterhin müssen dann die einzelnen Schalenfragmente restlos entfernt werden (Röntgenkontrolle).

### **Indikationen zur chirurgischen Therapie**

Indikationen zur chirurgischen Therapie einer Legenot sind präovulatorische Follikelretention, mechanische Hindernisse (z.B. Umfangsvermehrungen/Zubildungen, Schalenreaktionen, zerbrochene Eier, verklebte Eier, zu große Eier), abnorme Lage von Eiern (frei in der Coelomhöhle, Harnsack), Coelomitis, Kloaken-/Legedarmvorfall oder Versagen konventioneller Maßnahmen.

### **Cöliotomie bei Echsen und Schlangen**

#### Vorgehensweise bei Leguanen, Waranen, Agamen etc.

Die Echse wird analog einem Kleintier auf dem Rücken gelagert. Zur Schonung der median verlaufenden Abdominalvene wird ein paramedianer Zugang gewählt. Nach dem Hautschnitt werden die Muskelschichten durchtrennt. Unter der Coelommembran liegt der Fettkörper, der zur Seite geschoben wird. Bei starker Füllung des Abdomens mit Eiern oder Follikeln sind diese bei Öffnung des Abdomens direkt zu sehen.

Bei postovulatorischer Legenot können die Eier mitsamt des Legedarms entfernt werden oder es kann eine Salpingotomie und Entfernung der einzelnen Eier aus dem Legedarm erfolgen. Für letzteres ist evtl. eine Eröffnung des Legedarms an mehreren Stellen erforderlich, jedoch sind die Eier meistens zumindest über eine gewisse Strecke bis zur eröffneten Stelle massierbar. Sollten jedoch Veränderungen am Legedarm vorliegen oder (bei Echsen) eine Vielzahl von Eiern vorhanden sein, sollte er entfernt werden. Unerlässlich ist es, bei einer Entfernung des Legedarms auch das gleichseitige Ovar zu entfernen. Ansonsten kommt es bei der nächsten Follikelanbildung zu Dottercoelomitiden.

Bei einer präovulatorischen Follikelretention ist es möglich, nur die Ovarien zu entfernen und den (unbeeinträchtigten) Legedarm im Tier zu belassen.

Nach einer Salpingotomie ist es besonders bei kleineren Tieren häufig ausreichend, die Wundränder verkleben zu lassen; bei größeren Tieren kann jedoch auch mit möglichst filigranem resorbierbaren Nahtmaterial eine fortlaufende einstülpende Naht angelegt werden.

Bei postovulatorischer Legenot mit Salpingektomie wird nach Eröffnen der Bauchhöhle der erste Legedarm mitsamt der Eier vorverlagert und zunächst nach kaudal verfolgt. Am Übergang zur Kloake wird eine Ligatur oder ein Hämoclip gesetzt. Nun wird das ovarseitige Ende aufgesucht und kann meist mitsamt dem Gekröse ligiert werden. Große Gekrösegefäße können auch einzeln ligiert werden. Nun kann je nach Lageverhältnissen zunächst das zugehörige Ovar entfernt werden oder erst der andere Legedarm. Ist nur ein Legedarm betroffen, ist es möglich nur diesen und das ipsilaterale Ovar zu entfernen. Somit bleibt die Zuchtfähigkeit erhalten, jedoch ist selbstverständlich mit geringeren Gelegegrößen zu rechnen.

Zur Ovariectomie ist ein Ovar vorsichtig vorzuverlagern. Bei präovulatorischer Follikelretention bietet es sich an, je nach Tiergröße mit angefeuchteten Tupfern bzw. den Fingern, Follikel für Follikel durch die Bauchöffnung zu manövrieren. Ein Helfer, welcher von außen etwas gegendrückt, ist meistens sehr nützlich. Das Ovargekröse wird sodann dargestellt und mit 1–2 langschenkeligen

Klemmen möglichst follikelnah abgeklemmt. Hierbei ist darauf zu achten, dass ausreichend Platz zur Ligatur der Gefäße zwischen Klemme und Nebenniere bzw. *Vena cava* gelassen wird. Die Gefäße werden nun proximal der Klemme ligiert oder mittels Hämoclips verschlossen. Das Ovar kann distal der Klemme mit Schere, Skalpell oder Elektrokauter abgesetzt werden. Hierbei ist zu beachten, dass kein Dottermaterial evtl. zerstörter Follikel in die Bauchhöhle fließt. Gleiches Vorgehen auf der anderen Seite.

Der Verschluss der Bauchhöhle erfolgt 2-schichtig. Zunächst wird die Peritoneal-Muskel-Schicht adaptierend vernäht. Bewährt haben sich hier Sultansche Diagonalhefte. Die Haut wird mittels liegender U-Hefte ausstülpend genäht. Es ist darauf zu achten, dass sich die Wundränder nicht einrollen. Die Hauthefte werden nicht gezogen; der Hautkamm fällt nach mehreren Häutungen mitsamt der Hefte ab.

#### Besonderheiten beim Chamäleon

Aufgrund der laterolateral abgeflachten Körperform dieser Tiere ist eine seitliche Lagerung günstiger. Weil die Rippen beim Chamäleon sehr weit nach kaudal reichen, wird der Zugang zwischen den Rippen gelegt; hierbei entsteht eine dorsoventrale Schnittrichtung. Falls der Zugang zu klein ist, können Rippen reseziert werden. Zum Verschluss der Bauchhöhle sollten die Hefte der Peritoneal-Muskel-Schicht aufgrund der geringen Dicke dieser Schicht rippenumfassend sein. Auch hier haben sich Sultansche Diagonalhefte als am geeignetsten erwiesen.

#### Besonderheiten bei Schlangen

Aufgrund der langgestreckten Anordnung der Organe ist eine sorgfältige OP-Planung bei Schlangen unbedingte Voraussetzung zum Auffinden der zu operierenden Strukturen. Der Zugang zur Leibeshöhle erfolgt je nach Größe des Tieres einige mm bis ca. 1 cm lateral des Übergangs von Bauchschuppen zur lateralen Körperwand. Das unter der Haut liegende Bindegewebe und die Muskulatur werden stumpf durchtrennt. Anschließend wird die Cölommembran mit einer Schere durchtrennt und somit die Leibeshöhle zugänglich gemacht, ggf. muss die Bauchwand über eine längere Strecke oder an mehreren Stellen eröffnet werden. Ebenso ist der Legedarm bei einer entsprechenden Anzahl oder verklebten Eiern an mehreren Stellen zu eröffnen.

#### **Cöliotomie bei Schildkröten**

Bei dem Zugang durch die Kniebucht muss diese ausreichend Platz zum Operieren und zur Eipassage bieten. Durch die beengten Platzverhältnisse ist diese Variante der Cöliotomie schwieriger durchzuführen als der Zugang durch das Plastron.

Es ist sinnvoll, vor dem Eingriff den Harnsack mit einem Katheter zu entleeren, um in der Cölomhöhle Platz für den Eingriff zu schaffen. Trotzdem können sich im Harnsack noch erhebliche Mengen an Uraten befinden, die das Operationsgebiet einengen können. Die Kniebucht wird für einen chirurgischen Eingriff gereinigt und desinfiziert. Nach der Inzision der Haut wird vorsichtig durch die Muskulatur präpariert und die Cölommembran durchtrennt. Dabei sollte die Cölommembran mit Klemmen fixiert werden, da es sonst schwierig werden kann die Membran zum Wundverschluss wieder zu lokalisieren. Nach dem Eingriff werden die Schichten wieder adaptiert und vernäht.

### Zugang durch das Plastron

Das Plastron wird gereinigt und desinfiziert. Mit einer oszillierenden Säge wird ein Fenster in das Plastron gesägt, wobei das Sägeblatt im 45° Winkel nach medial angesetzt wird, wodurch später das Hineinrutschen des ausgesägten Panzerstücks verhindert wird. Bei der Planung der Fenestration ist auf den Ansatz des Schulter- und Beckengürtels zu achten. Dieser Ansatz sollte nicht durchtrennt werden. Nachdem der Panzer durchtrennt ist, wird das Panzerstück vorsichtig ausgehebelt. Dabei müssen meist die Ansätze der Muskulatur abpräpariert werden. Man kann das gesamte Knochenteil entfernen und in physiologischer NaCl-Lösung feucht halten oder das Stück wird nur aus dem Operationsfeld geklappt (nach kranial oder kaudal), dadurch nicht vollständig von der Muskulatur getrennt und feucht gehalten. Durch die 2. Methode wird die Nährstoffversorgung des Knochenstücks weniger beeinträchtigt. Unter der Muskulatur liegt die Cölommembran mit den beiden Abdominalvenen. Sie wird unter Schonung der Venen durchtrennt und der geplante Eingriff durchgeführt. Zum Wundverschluss kann die Cölommembran fortlaufend vernäht werden. Das ausgesägte Panzerstück kann entweder mit einer dicken Schicht aus Glasfasermatten und Epoxidharz oder auch zusätzlich mit Drahtzerklagen fixiert werden. Um ein Eindringen von Epoxidharz in den Sägespalt zu vermeiden, wird dieser vor dem Verkleben mit Salbe oder einem Hydrokolloidgel gefüllt. Um ein befriedigendes Klebeergebnis zu erhalten, muss der Panzer vor dem Aufbringen des Harzes mit Azeton oder Alkohol entfettet werden. Nun wird Kunstharz auf die entfetteten Flächen aufgebracht. Dabei wird der Sägespalt ausgespart. Auf das Kunstharz wird eine Glasfasermatte gelegt und festgedrückt. Dies wiederholt man je nach Größe des Tieres bis man einen ausreichenden Wundschutz hergestellt hat. Nach einigen Schichten kann die gesamte Fläche mit Kunstharz bestrichen werden. Wenn das Kunstharz etwas gehärtet ist, kann man die Fläche mit Paraffinöl bestreichen und das Tier in ein „Steril-Terrarium“ setzen. Das Öl verhindert das Ankleben des Kunstharzes am Bodengrund.

### Literatur

1. Mader DR (Hrsg.) (2006): Reptile medicine and surgery. St. Louis, Saunders Elsevier.
2. McArthur S, Wilkinson R, Meyer J (Hrsg.) (2004): Medicine and surgery of tortoises and turtles. Oxford, Blackwell Publishing.

## Aviäre Endokrinologie: Psittaciformes

**Anke Hahn\*, Almuth Einspanier**

Veterinär-Physiologisch-Chemisches Institut, Universität Leipzig

Weltweit ist eine rasante Zunahme des Artensterbens auch bei der Klasse Aves zu verzeichnen. Die durch Umwelteinflüsse und unzählige andere menschliche Einflüsse (z.B. illegaler Handel mit teuren Wildvögeln) am meisten betroffene Tierordnung stellen die Papageienvögel (*Psittaciformes*) dar. Derzeit sind fast  $\frac{1}{3}$  der Papageienpopulation vom Aussterben bedroht (Collar 1997). Eine Möglichkeit, diesen Trend aufzuhalten, besteht in der gezielten und effektiven Nachzucht bedrohter Arten in der Obhut von Menschen mit dem Ziel der späteren Wiederauswilderung. Leider waren bisher solche Bemühungen oft erfolglos. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass fundierte wissenschaftliche Untersuchungen zum Reproduktionsstatus nahezu fehlen und ein Transfer der Analytik vom Mammalia zum Aves nicht so einfach möglich ist. Die endokrine Analyse soll der Diagnose und der Einordnung eines Reproduktionsstatus dienen, gerade mit Blick auf mögliche Zuchtprogramme. Wünschenswert ist natürlich die Etablierung von nicht invasiven Methoden bei diesen gefährdeten und seltenen Psittaciformes.

Der aviäre Reproduktionsstatus unterliegt der endokrinen Kontrolle. Mit Eintritt der Zuchtsaison kommt es zur Vergrößerung der Reproduktionsorgane sowie der vermehrten Produktion von Hormonen und Gameten. Auch beim Vogel stellt die Hypothalamus-Hypophysen-Achse das übergeordnete Steuerungszentrum dar. Die Ausschüttung der Gonadotropine LH und FSH unterliegt der Kontrolle von Gonadotropin-Releasing-Hormonen. An den Zielorganen führen die Gonadotropine zu einer Freisetzung von unterschiedlichen gonadenspezifischen Hormonen, die wiederum über eine negative Rückkopplung die GnRH-Ausschüttung hemmen. Freilebende Vögel zeigen häufig eine saisonal abhängige Gonadotropinsekretion. So bedingt die zunehmende Tageslänge steigende Gonadotropin-konzentrationen, die wiederum zum Wachstum der Gonaden und vermehrter Hormonproduktion führen.

Im Folgenden soll auf die männliche Reproduktion und Optionen der Analytik eingegangen werden.

### Männliche Reproduktion bei Psittaciformes

Fundierte Untersuchungen sind nur bei Hausgeflügel und Sperlingsvögel erfolgt und die derzeit existenten Daten bei Psittaziden sind sehr speziesspezifisch. Die Androgenproduktion erfolgt vorwiegend in den Leydigzellen in Form von Testosteron und dessen Vorstufen, den Androstendionen. Das bedeutendste männliche Sexualhormon ist auch bei Vögeln das Testosteron. Allerdings ist bis heute nicht eindeutig geklärt, ob Testosteron auch funktionell das wichtigste Androgen beim Vogel darstellt. Zudem konnte indirekt für einige Vogelspezies gezeigt werden, dass mit Beginn der Fortpflanzungssaison eine Korrelation zwischen Größenzunahme der Gonaden und Anstieg der Plasma-Testosteronkonzentration besteht (Dawson 1983; Wingfield & Farner 1978).

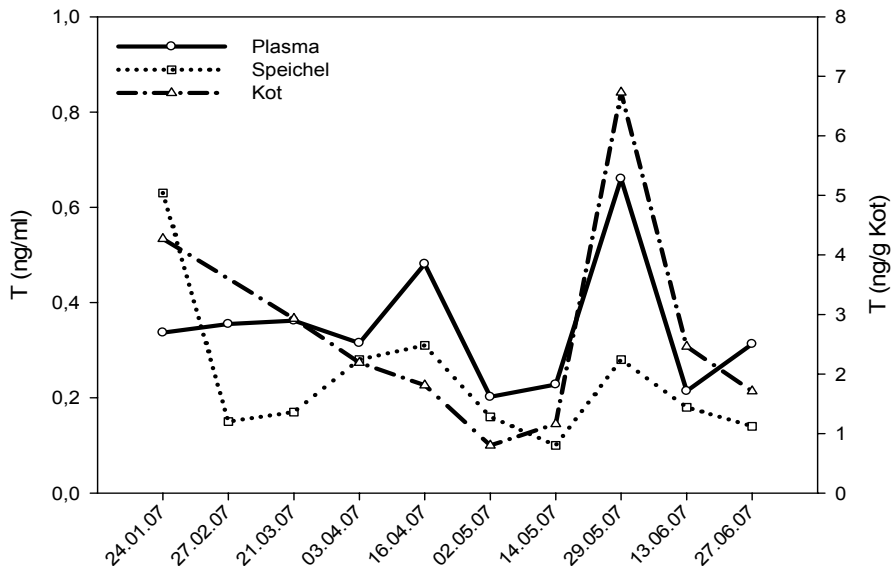
In eigenen Untersuchungen konnten wir zeigen, dass bei den Wellensittichen der Testosterongehalt (T) in den 3 gesammelten Medien, Speichel, Kot und Blut, messbar ist (Hahn *et al.*

---

\* hahn@vetmed.uni-leipzig.de



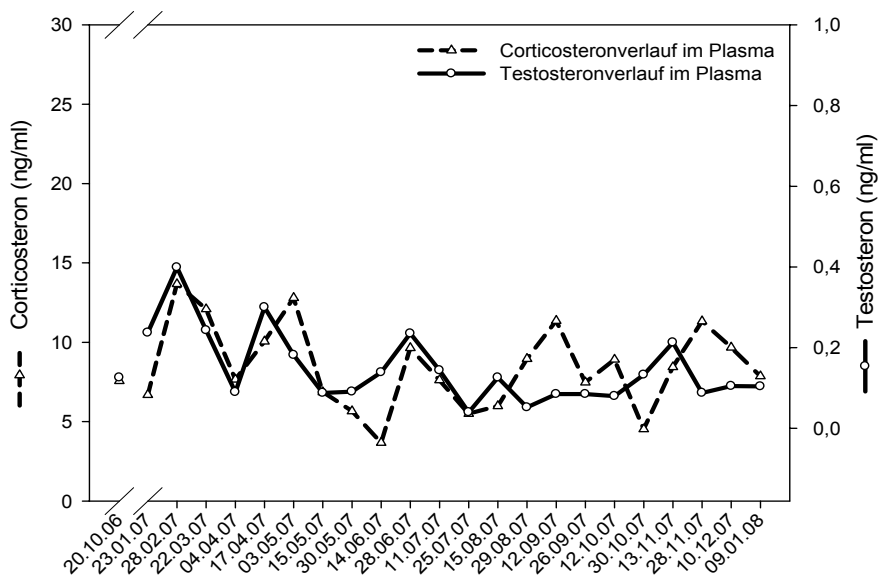
2007). In Abbildung 1 ist exemplarisch ein Tier vorgestellt (W17). Es zeigt sich, dass die Analytik aller Proben (Speichel, Blut und Kot) einen ähnlichen Verlauf aufweisen. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass alle Medien für die Einordnung des Reproduktionsstatus beim Wellensittich geeignet sind und in der Praxis Anwendung finden können. Somit sind wir in der Lage mit nicht-invasiven Methoden, wie Speichel oder Kot, eine Einordnung des Reproduktionsstatus vorzunehmen.



**Abb. 1:** Testosteron (T)-Profil von Wellensittich W17 im Plasma, Speichel, und Kot

Aufbauend auf diesen Grundlagen wurden weitere Papageienarten untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Nymphen- (0,1–0,34 ng/ml T) und Halsbandsittiche (0,1–0,26 ng/ml T) ähnlich niedrige Plasma-Testosteronspiegel wie die Wellensittiche (0,1–0,36 ng/ml T) aufweisen. Obwohl der Nymphensittich, genau wie der Wellensittich, seinen Lebensraum in Zentralaustralien hat, zeigten die hier beheimateten Nymphensittiche ein ganz anderes Sekretionsmuster (Hahn *et al.* 2009). Dies könnte möglicherweise in der Haltung (Innen- versus Außenvoliere) begründet sein. Es gilt in weitergehenden Untersuchungen zu klären, inwieweit der aktive Hoden durch äußere Umstände in seiner Testosteronsekretion beeinflusst wird, da ein möglicher Bezug von Stress, z.B. bedingt durch Umsetzungen oder rapide Witterungsveränderungen, zu dem Testosterongehalt besteht.

Kortikosteron ist der Indikator für Stress beim Vogel (Harvey *et al.* 1984). So ist bekannt, dass der Kortikosteronspiegel bei vielen freilebenden Vögeln saisonal schwankt und in Zeiten von erhöhtem Energieaufwand, wie z.B. im Winter und während der Brutsaison, hoch ist. In eigenen Untersuchungen konnten wir feststellen, dass beim Nymphensittich eine positive Korrelation ( $r = 0,43$ ;  $p = 0,04$ ) zwischen der Testosteron- und Kortikosteronkonzentration im Plasma besteht, d.h. beide Steroidhormone zeigen einen ähnlichen Verlauf. Demzufolge steigt in sexuell aktiven Phasen (zunehmende Testosteronsekretion der Hoden) auch die Aktivität der Nebenniere, was bedeutet, dass vermutlich auch Kortikosteron Auskunft zum Reproduktionsstatus geben kann. In Abbildung 2 ist beispielhaft der Hormonverlauf von dem männlichen Nymphensittich N8 dargestellt.



**Abb. 2:** Kortikosteron- und Testosteronkonzentration im Plasma des Nymphensittichs N8

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mittels unterschiedlicher Extraktionsmethoden der Testosterongehalt im Speichel, Kot und Blut beim Wellensittich, Halsband- und Nymphensittich etabliert werden konnte, um den Reproduktionsstatus zu detektieren. Es ist aber sinnvoll, dass Proben zu verschiedenen Zeitpunkten vergleichend betrachtet werden, um die tierindividuellen Unterschiede zu berücksichtigen. Interessanterweise können sich die Steroidhormone der Gonaden und der Nebennieren gegenseitig beeinflussen, sodass auch die Bestimmung von Kortikosteron in der Reproduktionsdiagnostik von männlichen Papageien Anwendung finden sollte. Zudem ist die nicht-invasive Hormonbestimmung im Kot vorteilhaft, da die Probensammlung mit deutlich geringerem Stress für die Tiere verbunden ist und somit ggf. die Reproduktion nicht beeinflussen kann.

## Literatur

1. Collar NJ (1997): Family Psittacidae (Parrots). In: Del Hoyo J, Elliot A, Sargatal J (Hrsg): Handbook of the birds of the world, Vol. 4, Sandgrouse to Cuckoos. Barcelona: Lynx Edicions. 280-477.
2. Dawson A (1983): Plasma gonadal steroid levels in wild starlings (*Sturnus vulgaris*) during the annual cycle and in relation to the stages of breeding. *Gen Comp Endocrinol* 49:286-294.
3. Hahn A, Gottschalk J, Haense M, Schmidt V, Steinbach-Sobiraj K, Krautwald-Junghanns ME, Einspanier A (2009): Endocrine Analysis of Male Psittaciformes. *Reproduction in Domestic Animals* 44:39.
4. Hahn A, Gottschalk J, Haense M, Schmidt V, Steinbach-Sobiraj K, Krautwald-Junghanns ME, Einspanier A (2007): Non-invasive Assessment of male Reproduction in Psittaciformes. *Proc Europ Ass Avian Vet Zürich*:343-349.
5. Harvey S, Phillips JG, Rees A, Hall TR (1984): Stress and adrenal function. *J Exp Zool* 232:633-645.
6. Wingfield JC, Farner DS (1978): The Annual Cycle of Plasma rLH and Steroid Hormones in Feral Populations of the White-crowned Sparrow, *Zonotrichia leucophrys gambelii*. *Biol Reprod* 19:1046-1056.

## Andrologische Untersuchungen bei männlichen Papageienvögeln

**Volker Schmidt\***

Klinik für Vögel und Reptilien, Universität Leipzig

### Einleitung

In dem Gebiet der Vogelandrologie und assistierten Reproduktion wird seit nunmehr knapp einem Jahrhundert vorherrschend für die Nutzgeflügelzucht geforscht. Auch für Greifvögel sind in den letzten Jahrzehnten Methoden zur Spermagewinnung und -übertragung entwickelt worden. Die Vogelordnung mit dem weltweit größten Anteil an gefährdeten Arten sind die Papageienvögel (*Psittaciformes*). Es ist knapp die Hälfte aller Papageien (177 von 374 Arten) gefährdet (iucnredlist.com 2009). Dafür ist in erster Linie die Zerstörung ihrer Lebensräume wie auch der Handel mit Wildfängen verantwortlich. Das sicherlich populärste Beispiel einer in der freien Wildbahn nahezu ausgestorbenen Art ist der Spix-Ara (*Cyanopsitta spixii*). Einzelne Vogelparks bemühen sich um die Zucht dieser Art in Menschenobhut und beherbergen momentan ca. 90 Exemplare. Allerdings wird hier ein weiteres Problem deutlich. Alle diese Individuen sind miteinander verwandt, so dass eine erhebliche Inzuchtgefahr gegeben ist. Darüber hinaus besteht die Notwendigkeit bei kleinen Populationen durch infektiöse Erkrankungen Verluste zu erleiden, sodass auch das Zuchtmanagement eine enorme Bedeutung besitzt.

Eine Möglichkeit, das bedrohte Dasein der Papageien zu verbessern, ist die Optimierung der Zucht von Papageienvögeln in Menschenobhut, wodurch der Bedarf an Wildfängen effektiv gesenkt würde. Dies kann einerseits mithilfe von Fruchtbarkeitsbeurteilungen der männlichen Vögel und andererseits mit der assistierten Reproduktion erfolgen. Allerdings besteht nach wie vor viel Forschungsbedarf auf dem Gebiet der Spermagewinnung, -konservierung und -übertragung bei Papageienvögeln. Bisher existieren weitreichende Untersuchungen allein für die Spezies Wellensittich (*Melopsittacus undulatus*) (Samour *et al.* 1986; Behncke 2002; Hänse *et al.* 2008) und einzelne Studien für die Blaukronenamazone (*Amazona ventralis*) (Brock 1991), Nymphensittiche (*Nymphicus hollandicus*) (Stelzer *et al.* 2003; Stelzer 2005), Rosenköpfchen (*Agapornis roseicollis*) (Stelzer *et al.* 2003; Stelzer 2005) und Mönchssittich (*Myiopsitta monachus*) (Stelzer *et al.* 2003; Stelzer 2005). Es besteht weiterhin großer Bedarf an spermatologischen Grunddaten für bisher nicht untersuchte Arten.

### Material und Methoden

Für eine andrologische Untersuchung sollten die Tiere klinisch gesund und aus zuchthygienischen Gründen frei von infektiösen Krankheiten sein (Clubb 2006). Um einen Überblick über das Vorkommen von infektiösen Krankheitserregern sowie über das Vorkommen von pathologischen Hodenbefunden zu erlangen, wurden retrospektiv Sektionsfälle aus der Klinik für Vögel und Reptilien ausgewertet. Es handelt es sich um frisch verendete Papageienvögel, welche im Rahmen von pathologischen Untersuchungen zur Klärung der Krankheits- bzw. Todesursache von den

---

\* vschmidt@vogelklinik.uni-leipzig.de

Einsendern bzw. Besitzern angefordert worden. Zur Auswertung gelangten nur die Fälle, welche folgende Kriterien erfüllten:

- zum Zeitpunkt der Sektion keine Anzeichen von Autolyse, Fäulnis und/oder Tötungsartefakten
- vollständige und abgeschlossene Untersuchung bestehend aus pathologisch-anatomischen sowie -histologischen, parasitologischen, bakteriologischen/mykologischen (inkl. Salmonellen-anreicherung) und virologischen Untersuchungen

Eine vollständige klinische Untersuchung, röntgenologische Untersuchung sowie gegebenenfalls parasitologische, bakteriologische sowie virologische Untersuchung ist vor der eigentlich andrologischen Untersuchung notwendig, um die Zuchttauglichkeit bewerten zu können.

Die andrologische Untersuchung besteht aus einer endoskopischen Untersuchung zur makroskopischen Beurteilung der Hoden. Darüber hinaus können weitere Organe insbesondere die Luftsäcke z.B. auf das Vorliegen von Aspergillosen untersucht werden. Die endoskopische Untersuchung bietet darüber hinaus die Möglichkeit den Hoden direkt visuell zu untersuchen. Hierbei sollte vor allem auf die Hodengröße, die Durchblutung, das Hoden/Nebennierenverhältnis sowie auf die Schlängelung des Samenleiters geachtet werden (Clubb 2006). Der Hoden liegt ventral am kranialen Nierenpool und sollte im sexuell aktiven Stadium deutlich größer als die Nebenniere und gut durchblutet sein. Der Samenleiter weist eine deutliche Schlängelung auf. Im Rahmen der endoskopischen Untersuchung können Feinnadelaspirate bzw. Hodenbiopsien gewonnen werden, welche zytologisch und histopathologisch Aufschluss über den Funktionsstatus der Hoden geben können (Crosta *et al.* 2002; Gartrell 2002; Hänse *et al.* 2008). Eine immunhistochemische Untersuchung bei unklaren bzw. pathologischen Hodenbefunden ist hilfreich (Schneider *et al.* 2007). Als nicht invasive Methode bzw. zur Verlaufsüberwachung kann die Bestimmung von Testosteron aus dem Kot, Blut oder Speichel durchgeführt werden (Hahn *et al.* 2007). Die Gewinnung von Sperma mittels Kloakenmassagemethode ist möglich. Eine spermatologische Untersuchung, welche die Motilität, die Konzentration und die Lebend-/Tot-Rate beinhalten sollte, gibt Aufschluss über die Spermaqualität und sollte die andrologische Untersuchung abrunden (Samour *et al.* 1986; Behnke 2002; Stelzer 2005; Hänse *et al.* 2008).

## Ergebnisse und Diskussion

In die Auswertung konnten 491 Sektionsfälle einbezogen werden. Ca. jeweils die Hälfte der Tiere ( $n = 210$ ; 43 %) stammten von privaten Züchtern, welche die Tiere häufig paarweise und in Volieren hielten sowie von Heimtierhaltern ( $n = 239$ ; 49 %), bei welchen die Tiere in der Regel in der Wohnung gehalten wurden. Die übrigen Tiere stammten aus zoologischen Gärten, Vogelkollektion sowie Zooläden. Die Vögel stammten aus dem gesamten Bundesgebiet.

Virologische Erkrankungen mit Todesfolge lag bei  $\frac{1}{3}$  ( $n = 161$ , 33 %) der Papageienvögel vor. Dieser hohe Prozentsatz an viralen Infektionskrankheiten unterstreicht die Bedeutung der virologischen Untersuchung im Rahmen der Zuchthygiene. Die pathologisch-histologische Diagnose einer Neuropathischen Drüsenmagenerweiterung (Proventricular Dilatation Disease, PDD), für die eine Infektion mit aviärem Bornavirus vermutet wird (Kistler *et al.* 2008; Honkavuori *et al.* 2008), wurde bei 84 (17 %) *Psittaciformes* gestellt. PDD war damit die am häufigsten zu diagnostizierende virale Erkrankung. In den USA konnte eine Prävalenz von über 60 % bei Aras (*Ara* spp.), Kakadus

(*Cacatua* spp.) und Graupapageien (*Psittacus erithacus*) dokumentiert werden (Reavill und Schmidt 2007). In der vorliegenden Auswertung war eine Prävalenz von 56 % bei Aras (23 von 41 Aras), 46 % bei Kakadus (17 von 37 Kakadus) sowie von 21 % bei Graupapageien (19 von 75 Graupapageien) dokumentierbar. Die betroffenen Tiere waren zwischen 4 Monaten und 22 Jahren alt. Bedenklich ist, dass der überwiegende Teil der Tiere aus Zuchtanlagen (46 von 84 Papageien mit PDD) stammten. Eine Infektion mit dem psittacine Circovirus (PsCV) lag überwiegend bei noch nicht geschlechtsreifen Papageienvögeln zwischen der 3. Lebenswoche und dem 1. Lebensjahr (36 von 45 Circovirus-positiven Papageien) vor, welche plötzlich an einer Immunsuppression, häufig assoziiert mit Lebernekrosen, verstarben. Subadulte Graupapageien sowie Spezies der Gattung *Poicephalus* waren besonders häufig betroffen (26 von 100 Graupapageien und *Poicephalus* spp., 26 %). Auch hier waren häufig Tiere aus Zuchtanlagen (n = 26) sowie Tiere betroffen, welche als Jungtiere 2 Wochen zuvor verkauft worden waren. Eine Aspergilliose des Atmungstrakts lag bei 64 von 491 (13 %) untersuchten *Psittaciformes* vor, wobei insbesondere tropische Papageien (46 von 241, 19 %) betroffen waren.

In Untersuchungen am Wellensittich, Nymphensittich und Halsbandsittich (*Psittacula krameri*) konnte mittels zytologischen und histopathologischen Untersuchungen von Hodenbiopsien gezeigt werden, dass Hoden im Übergangsstadium häufig ein sexuell aktiveres Stadium zeigten als die makroskopische Untersuchung vermuten ließ (Hänse *et al.* 2008). Das biopsieren des Hodens stellt daher eine geeignete Methode dar, um eine genauere Einstufung des sexuellen Stadiums vorzunehmen. Eine wiederholte Biopsie von einem Hoden ist möglich, ohne dass negative Einflüsse auf die Quantität und Qualität des Hoden verursacht werden. Einschränkend muss jedoch festgestellt werden, dass ab der 3. Biopsie des sexuell aktiven Hodens Fibrosen oder im Extremfall Verlust des biopsierten Hodens auftreten können (Hänse *et al.* 2008). Die gewonnen Hodenbiopsate können bei unklaren Befunden immunhistochemisch charakterisiert werden. So konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass in sexuell aktiven Hoden Ki67 (Proliferationsmarker) sowie 3 $\beta$ -Hydroxysteroid-dehydrogenase (Steroidsynthese) expremiert werden, hingegen Progesteronrezeptoren im Gegensatz zu Säugetieren abnehmen (Schneider *et al.* 2007). Darüber hinaus kann die immunhistochemische Untersuchung zur Erkennung und Differenzierung von neoplastischen Hodenerkrankungen hilfreich sein. Hoden von geschlechtsreifen Tieren lagen in der retrospektiven pathologischen Untersuchung in 170 Fällen vor. Bei 12 (7 %) dieser Hoden konnte eine neoplastische Erkrankung in Form eines Sertolizelltumors (n = 10) sowie jeweils ein Seminom und ein Stromazelltumor diagnostiziert werden. Bis auf einen Nymphensittich mit einem Sertolizelltumor handelte es sich um Wellensittiche. Darüber hinaus zeigt ein Graupapagei eine metastatische Hodenverkalkung. Hodenentzündungen waren im Sektionsgut bei *Psittaciformes* nicht nachweisbar. Hodenneoplasien sind, außer beim Wellensittich, wie auch Entzündungen des Hoden als seltene pathologische Befunde und damit auch als seltene Ursachen von Reproduktionsstörungen bei Papageienvögeln anzusehen.

Spermatologische Referenzwerte liegen von Wellensittichen (Samour *et al.* 1986; Behncke 2002; Hänse *et al.* 2008), Nymphensittichen und Mönchsittichen (Stelzer *et al.* 2003) vor. Darüber hinaus gelang die Absamung mittels Kloakenmassagemethode bei Rosenköpfchen, Blaukronenamazone, Blaustirnamazone (*Amazona aestiva*), Blauscheitel-Edelpapagei (*Tanygnathus lucionensis*), Goldscheitelsittich (*Aratinga auricapilla*), Blaukopfsittich (*Aratinga acuticaudata*), Surinam-Braunwangensittich (*Aratinga pertinax surinam*), Sonnensittich (*Aratinga solstitialis*), Goldsittich (*Guarouba guarouba*), Glanzflügelpapagei (*Aratinga pertinax surinam*) und Banks-Rabenkakadu

(*Calyptorhynchus magnificus*) (Brock 1991; Stelzer *et al.* 2003; Behncke und Stelzer 2003; Stelzer *et al.* 2005). Die Ejakulatmenge variiert unabhängig von der Spezies bzw. Größe des Vogels zwischen 0,1 und 17 µl (Samour *et al.* 1986; Behncke 2002; Stelzer *et al.* 2003; Hänse *et al.* 2008). Die übrigen spermatologischen Werte sind art- und z.T. rassespezifisch (Behncke 2002). Probleme bei der spermatologischen Untersuchung können durch Beimengungen von Harn oder Blut entstehen. Dieses kontaminierte Sperma sollte darüber hinaus nicht für Besamungsversuche genutzt werden.

Zur Terminierung des Absamversuchs kann die Analyse von Testosteron aus dem Kot als nicht invasive Methode hilfreich sein. Hierfür ist frischer in 90 %igem Alkohol fixierter Kot notwendig. Die Wellensittiche zeigten individuelle Sekretionsmuster, die weitestgehend mit dem Erfolg der Spermagewinnung korrelierten. Betrachtet man die endokrine Analytik der Wellensittichproben so zeigt sich, dass es zu einer Anpassung an das Klima, speziell in Bezug auf die Niederschlagsmenge und -häufigkeit kommt, dies bedeutet, dass niedrige Niederschlagsmengen mit niedrigen Testosteronkonzentrationen korrelieren. Es ist bekannt, dass Wellensittiche in Ihrem Heimatland Australien (aride Gebiete Zentralaustraliens) nach regenabhängigen Vegetationsperioden brüten. Der Wellensittich entspricht dem Typ des opportunistischen Brutvogels (Pohl-Apel 1980), d.h. sie müssen sofort brutbereit sein und besitzen demzufolge permanent reproduktionsfähige Gonaden. Bei Nymphensittichen konnte ein Testosteron-Peak Ende April/Anfang Mai und bei Blaustirnamazonen im Juli festgestellt werden, welcher ebenfalls mit dem Erfolg der Spermagewinnung korrelierte. Abweichend hiervon konnte bei Halsbandsittichen ein Testosteron-Peak nach erfolgter Mauser im September nachgewiesen werden, welches nicht mit der Spermagewinnung korreliert (Hahn *et al.* 2007; Hänse *et al.* 2008).

## Literatur

1. Behncke H (2002): Spermagewinnung und -untersuchung sowie endoskopische Beurteilung des Geschlechtsapparats in Abhängigkeit von der Spermaproduktion bei Psittaziden am Beispiel des Wellensittichs (*Melopsittacus undulatus*). Diss., Universität Leipzig.
2. Behncke H, Stelzer G (2003): Case Report: Semen collection, analysis and first attempt of artificial insemination (AI) in red-tailed-cockatoos (*Calyptorhynchus magnificus*). Proc Europ Ass Avian Vet, Teneriffa, Spanien 2003:367-369.
3. Brock MK (1991): Semen collection and artificial insemination in the Hispaniolan parrot (*Amazona ventralis*). J Zoo Wildl Med. 22:107-114.
4. Clubb S (2006): Reproductive assessment in psittacine birds. Proc Ass Avian Vet, San Antonio, Texas, USA 2006:121-125.
5. Crosta L, Gerlach H, Bürkle M, Timossi L (2002): Endoscopic testicular biopsy technique in psittaciformes. J Avian Med Surg. 16:106-110.
6. Gartrell BD (2002): Assessment of the reproductive state in male swift parrots (*Lathamus discolor*) by testicular aspiration and cytology. J Avian Med Surg. 16:211-217.
7. Hänse M, Schmidt V, Schneider S, DellaVolpe A, Krautwald-Junghanns M-E (2008): Comparative Examination of Testicular Biopsies and Influence on Semen Characteristics in Budgerigars (*Melopsittacus undulatus*). J Avian Med and Surg. 22:300-309.
8. Hahn A, Gottschalk J, Haense M, Schmidt V, Steinbach-Sobiraj K, Krautwald-Junghanns M-E, Einspanier A (2007): Non-invasive assessment of male reproduction in Psittaciformes. Proc Europ Ass Avian Vet, Zürich 2007:343-9.

9. Honkavuori KS, Shivaprasad HL, Williams BL, Quan PL, Hornig M, Street C, Palacios G, Hutchison SK, Franca M, Egholm M, Briesse T, Lipkin WI (2008): Novel borna virus in psittacine birds with proventricular dilatation disease. *Emerg Infect Dis.* 14:1883-1886.
10. Kistler AL, Gancz A, Clubb S, Skewes-Cox P, Fischer K, Sorber K, Chiu CY, Lublin A, Mechani S, Farnoushi Y, Greninger A, Wen CC, Karlene SB, Ganem D, DeRisi JL (2008): Recovery of divergent avian bornaviruses from cases of proventricular dilatation disease: identification of a candidate etiologic agent. *Virol J.* 5:88.
11. Pohl-Apel G (1980): Sexuelle Ontogenese bei männlichen Wellensittichen. *J Ornith.* 121:271-279.
12. Reavill D, Schmidt R (2007): Lesions of the proventriculus/ventriculus of pet birds: 1640 cases (2007). *Proc Ass Avian Vet.* Providence, Rhode Island, USA 2007:89-93.
13. Samour JH, Smith CA, Moore HDM, Markham JA (1986): Semen collection and spermatozoa characteristics in budgerigars (*Melopsittacus undulatus*). *Vet Rec.* 118:397-399.
14. Schneider S, Hahn A, Schmidt V, Haense M, Krautwald-Junghanns M-E, Einspanier A (2007): Assessment of the reproductive status in male parrots. *Proc Zoo Wildlife Res Conf.* Berlin 2007:192-193.
15. Stelzer G, Behncke H, Erices J, Schoon D, Krautwald-Junghanns ME (2003): Semen collection, analysis and spermatozoa characteristics in cockatiels (*Nymphicus hollandicus*), monk parakeets (*Myiopsitta monachus*) and lovebirds (*Agapornis roseicollis*). *Proc Europ Ass Avian Vet.* Teneriffa, Spanien 2003:130-136.
16. Stelzer G, Crosta L, Bürkle M, Krautwald-Junghanns M-E (2005): Attempted semen collection using the massage technique and semen analysis in various psittacine species. *J Avian Med Surg.* 19:7-13.
17. The IUCN Red List of Threatened Species™. Version 2009.1. Available at: <http://www.iucnredlist.org>. Accessed Juni 15, 2009.

## Diagnose und Therapie der Legenot beim Vogel

**Maria-E. Krautwald-Junghanns\***

Klinik für Vögel und Reptilien, Universität Leipzig

### Einleitung

Im Gegensatz zum auf kontinuierliche Legeleistung gezüchteten Huhn zählen die meisten Ziervögel zu den opportunistischen Legern, d.h. sie weisen zwar einen jahreszyklischen Rhythmus in ihrer Fortpflanzung auf, legen aber nur dann Eier, wenn die Lebensbedingungen ihren artspezifischen Bedürfnissen entsprechen. Bei den verschiedenen Arten bestehen erhebliche Unterschiede in der Anzahl der Gelege pro Jahr, der Anzahl der Eier pro Gelege, der zeitlichen Abfolge der Eiablage und den unterschiedlichen mittelbaren und unmittelbaren Faktoren, welche eine Evolution der günstigen Brutzeit steuern. Solche Faktoren, wie z.B. Photoperiode, Nahrungsangebot und Gruppenstimulation, welche beim geschlechtsreifen Vogel in der freien Natur das Fortpflanzungsverhalten steuern, werden bei Gefangenschaftshaltung nicht domestizierter Vögel drastisch verändert bzw. fallen zum Teil ganz weg.

So entfällt bei der Einzelhaltung von Tieren die Partner- oder Gruppenstimulation. Das ständige Futterangebot bedingt, dass die Nahrungsmenge kein limitierender Faktor der Eiablage mehr ist. Es können jedoch neue limitierende Faktoren auftreten, z.B. Ernährungsmängel durch unausgewogene Fütterung. Hier spielen insbesondere Kalziumunterversorgung; Selen-, Vitamin-E- und Vitamin-D<sub>3</sub>-Mängel eine Rolle. Stress durch äußere künstliche Reize (große Lichttaglängen, ungeeignete Temperaturbereiche, niedrige Luftfeuchte), sozialer Stress, z.B. für den Vogel paradoxes Verhalten des neuen Bezugspartners Mensch u.v.m., stellen weitere limitierende Faktoren für die Fortpflanzungsaktivität insbesondere für Papageienvögel in Gefangenschaft dar.

Eine Legenot ist definiert als Unvermögen eines Eies oder mehrerer Eier, in einem physiologischen Zeitraum den Legedarm zu passieren. Das Ei kann dabei entweder im Uterus oder frei in der Bauchhöhle liegen. Der Begriff „physiologischer Zeitraum“ ist sehr variabel, häufig liegt er jedoch im Bereich von 24–48 Stunden. Die Variabilität der einzelnen Spezies im Bereich der Brutphysiologie macht eine genaue zeitliche Festlegung, ab wann eine Legenot vorliegt, schwer bis unmöglich. Als unmittelbare Ursachen einer Legenot gelten vonseiten des weichen Geburtswegs' ein fehlender oder zu schwacher Tonus der Eileiter- oder Kloakenmuskulatur, vonseiten des knöchernen Geburtsweges Beckendeformationen, welche nur selten auftreten sowie vonseiten des Eies absolut oder relativ zu großes Ei, schalenloses oder weichschaliges Ei sowie Ei mit rauer Schalenoberfläche und Verklebung der Eischale mit dem Eileiter. Mittelbare Ursachen können in systemischen Infektionen und Infektionen des Genitaltrakts liegen bzw. in genetischen Faktoren begründet sein. Legenot ist häufig eine Indikation für ein sofortiges medizinisches Eingreifen, eine zuverlässige und schnelle Diagnose ist daher essentiell. Im Folgenden sollen zunächst anhand eigener Untersuchungen von Papageienvögeln die Möglichkeiten und Grenzen diagnostischer Mittel aufgezeigt werden.

---

\* krautwald@vmf.uni-leipzig.de



## Diagnosestellung

### Anamnestische Daten:

Innerhalb des Patientenguts der Psittaciformes wiesen auf der Familien-respektive Unterfamilienebene die *Melopsittacidae*, die *Nymphicinae* sowie die *Aratinginae* mit Prävalenzen von 15,75 %, 5,37 % sowie 4,70 % Prädispositionen für Legenot auf. Auf Artebene verbleiben für Nymphensittich und Wellensittich deutliche Prädispositionen, wobei der Nymphensittich gegenüber dem Wellensittich häufiger betroffen war.

Die Auswertung des Vorberichts hinsichtlich der Haltungsbedingungen ergab keine sinnfälligen Unterschiede im Auftreten einer Legenot hinsichtlich Einzel- und Paarhaltung. Dagegen wurden deutlich mehr Vögel mit Legenot im Käfig gehalten als in der Voliere. Eine deutliche jahreszeitliche Häufung wurde nicht gefunden. Bei einem Großteil der vorgestellten Großpapageien handelte es sich, unabhängig vom Lebensalter, um Erstleger. Obwohl die meisten Psittaziden zwischen 1 und 3 Jahren Lebensalter geschlechtsreif werden, ist eine Altersverschiebung bezüglich des Erstgeleges in ein höheres Lebensalter deutlich. Die Auswertung des Vorberichts hinsichtlich spezifischer Anhaltspunkte für eine Erkrankung des Reproduktionstrakts ergab häufig konkrete Hinweise hierauf, die Patientenbesitzer äußerten den Verdacht auf eine bestehende Legenot, da diese Vögel wenige Tage zuvor Eier gelegt hatten. Bei den übrigen Vögeln wurden spezifische Vorberichtsdaten wie „Dauerleger“, vorausgegangene Legenoterkrankung, Nestbauverhalten sowie mehrfache Ablage äußerlich veränderter Eier erhoben. Zusätzlich wurden von den Besitzern oft als Grund der Vorstellung spezifische Symptome angegeben, wie Kotabsatzbeschwerden mit deutlichem Pressen, breitbeinige Sitzhaltung auf der Stange mit abgewinkelten Schwanzfedern sowie Verhaltensänderungen. Etwa die Hälfte der von Legenot betroffenen Vögel zeigte allerdings ein unspezifischeres Krankheitsbild. Die Dauer der Erkrankung, soweit vom Besitzer beobachtet, lag bei den meisten Vögeln unter 3 Tagen.

### Adspektion und Palpation:

Allen Legenotpatienten gemeinsam war ein sichtbar angeschwollenes Abdomen. Sofern nicht bereits im Vorbericht erwähnt, waren oben genannte klinische Symptome zu erheben. Ein unspezifischer Vorbericht bzw. ein unspezifischer adspektorischer Befund wurde bei ca. der Hälfte von an Legenot erkrankten Vögeln erhoben. Hierzu zählten Befunde, die größtenteils durch den raumfordernden Prozess einer Eibildung hervorgerufen werden wie Atemnot, Flugunfähigkeit, Parese bzw. Paralyse einer Hintergliedmaße, Kloakenprolaps, hängende Schwungfedern, Blutbeimengungen im Kot sowie Apathie. Die klinische palpatorische Untersuchung ergab bei  $\frac{1}{3}$  der Patienten einen positiven palpatorischen Befund eines Eies mit Kalkschale im kaudalen Abdominalbereich, dies waren nahezu ausschließlich Tiere mit ausgeprägter klinischer Symptomatik. Allerdings konnten auch viele Eier mit Kalkschale palpatorisch nicht eruiert werden. Es handelte sich dabei um weit intraabdominal gelegene Eier, um mehrere Eier bei einem Tier, von denen nur das zur Kloake hin liegende palpiert werden konnte, um ektopische bzw. Windeier, um Eier mit zerbrochener Schale und um Tiere mit massiver Peritonitis, die zu Verwachsungen und Verklebungen im Bauchraum geführt hatte. Bei kleineren Vögeln erschwerte darüber hinaus der verlagerte Muskelmagen die Palpation des Eies. Eier ohne Schale und Eier mit dünner Schale waren in keinem Fall sicher zu palpieren. Als weiterer klinischer Befund wurde teilweise Adipositas erhoben.

**Röntgenuntersuchung:**

Eine Röntgenuntersuchung wurde in allen Verdachtsfällen, aber auch allen palpatorisch positiven Fällen durchgeführt, da sie zur Verifizierung der Diagnose, zum Erkennen der Anzahl und Schalenbeschaffenheit der Eier sowie ektopischer und weit intraabdominal gelegener Eier und ferner zur Abklärung der Therapie unerlässlich ist. Mit der Röntgenuntersuchung konnten beschaltete Eier sowie Schalenteile sicher erkannt werden. Schalenlose Eier waren im Röntgenbild nicht sicher anzusprechen. Überlagerungen, insbesondere im Bereich des Muskelmagens, erschwerten vor allem die Diagnose einzelner Schalenteile. Trat das Röntgenzeichen „erhöhte Röntgendichte der langen Röhrenknochen“ auf, d. h. wurde ein medullärer Knochen gesehen, so veranlasste dies meist die gezielte Suche nach einem Ei. Mithilfe der Röntgenuntersuchung konnte bei einem Drittel der Vögel eine definitive Diagnose gestellt werden. Die röntgenologische Diagnose einer Legenot bei Schicht- und Windeiern bereitete erhebliche Schwierigkeiten. Schicht- und Windeier stellten sich in der Röntgenuntersuchung als diffuse Weichteilschwellungen im Abdominalbereich mit Verdrängung des Drüsen- und Muskelmagens und Einengung der thorakalen und abdominalen Luftsäcke dar. Die Hälfte der betroffenen Papageien wies als Ursache ihrer Legenot Schichteibildung/Windei auf, bei vielen dieser Vögel war daneben als weiterer Röntgenbefund medullärer Knochen darstellbar. Zur Abklärung der Röntgendiagnose und zum Ausschluss einiger Differenzialdiagnosen wurde in diesen Fällen eine Magen-Darm-Kontrastdarstellung durchgeführt. Durch die Darstellung des verdrängten Magen-Darm-Trakts konnten indirekt Aussagen über die Größe einzelner Organe gemacht werden.

In einigen Fällen waren die Darstellung medullären Knochens in Zusammenhang mit einem angeschwollenen Abdomen die einzigen Hinweise auf eine Legenoterkrankung. Die Auswertung der erhobenen Röntgenbefunde zeigte besondere Häufungen für die Befunde eines intakten Eies sowie für Schichteibildung. Auffällig war das oft gleichzeitige Auftreten medullären Knochens bei Tieren mit dem Befund „Schichteier“.

**Ultraschalluntersuchung:**

Bei der Untersuchung an Legenot erkrankter Vögel konnten sonographisch Eischalenveränderungen wie zu dünne, defekte oder deformierte Schalen, wie z.B. die Schalenfragmente von Brucheiern sowie Windeier, nachgewiesen werden. Rauigkeiten der Schale ließen sich jedoch infolge der extremen Reflexintensität der Kalkschale nicht immer zuverlässig ansprechen. Nur in einem von 6 untersuchten Fällen war dies möglich. In der problemlosen, direkten Aufklärung weichteildichter Strukturen und Gewebeverdichtungen zeigte die sonographische Untersuchung deutliche Vorteile gegenüber der Röntgenuntersuchung. So gelang bei allen untersuchten Tieren, die eine Schicht- oder Windeibildung als Ursache der Legenot aufwiesen, der direkte Nachweis der Eiveränderungen. Das sonographische Erscheinungsbild von Schichteiern ohne Kalkschale variierte in Abhängigkeit von Erkrankungsdauer und Verlauf. In relativ frischen Fällen, bei denen umgebende Strukturen wenig involviert waren, stellten sie sich als runde bis rundovale Gebilde unterschiedlicher Echogenität dar, welche häufig von einem reflexarmen bis reflexlosen Flüssigkeitssaum umgeben waren. Bei schwereren und länger andauernden Verlaufsformen zeigten die Schichteier jedoch kein einheitliches Aussehen mehr. In solchen Fällen konnten Formen mit einer echoreichen, deutlich zwiebelschalenförmiger Schichtung oder auch mehrere miteinander verklebte Schichteier gefunden werden. Auch konnten Verklebungsprodukte mit intakten Eiern und/oder Schalenfragmenten nachgewiesen werden. Häufig waren bei diesen Schichteiern ein im Vergleich zu den frischen, weniger gravierenden Fällen eine deutlich echogenere Textur, die aus der Dehydratation und

Retraktion des Eimaterials resultiert, zu beobachten. Auch Legedarmveränderungen konnten – allerdings selten – sonographisch angesprochen werden. Während der unveränderte oder nur geringgradig entzündete Legedarm sonographisch nicht sichtbar war, wurden bei höhergradigen Salpingitiden sonographische Zeichen wie Wandverdickung und echoarmer Inhalt erhoben. Dies war in Verbindung mit Schicht-, Wind- oder Bruchbildung möglich. Bei fortschreitender Lysis eines Eies/Schichteies in einem Endstadium der Erkrankung konnte dann in Einzelfällen wiederum keine Differenzierung mehr zwischen einer hochgradigen Metritis und dem im Legedarm in Lysis befindlichen Ei vorgenommen werden. Diese Befunde gingen bei den vorgestellten Patienten meist mit Peritonitiden einher, die wiederum, wie auch die ektopische Lage einiger Eier, sonographisch nicht sicher angesprochen werden konnten. Eine Laparoskopie musste in diesem Fall als letzte diagnostische Maßnahme erfolgen.

## Diskussion

Die Prävalenz der Legenot bei Ziervögeln zeigt am Beispiel der Psittaciformes eine deutliche Häufung bei domestizierten, in Gefangenschaft leicht züchtbaren Spezies. Hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von Legenot ergaben sich keine augenfälligen Unterschiede zwischen Brutperiode und fortpflanzungsinaktiver Zeit. Dies mag u.a. in der künstlichen Lichttagverlängerung während der Winterzeit bei den zum überwiegenden Teil im Käfig gehaltenen Legenotpatienten (86,7 %) begründet sein. Die endoskopischen Befunde der Gonaden von großen Psittaziden zeigen, dass die Eierstöcke oft das ganze Jahr hindurch inaktiv sind. Es ist somit nicht verwunderlich, dass ältere Vögel in Gefangenschaft noch nie Eier gelegt haben. Das bedeutet, dass bei der Erhebung anamnestischer Daten nicht damit zu rechnen ist, bei älteren Vögeln einen Hinweis auf eine vorhergehende Legetätigkeit zu finden. In der Gruppe der Psittaciformes, die bereits Eier gelegt hatten, befanden sich als sogenannte Dauerleger, ausschließlich Nymphensittiche. Dieses Phänomen ist auch aus der freien Natur bekannt, dort werden sogenannte Ersatzgelege unmittelbar anschließend an das Erstgelege produziert, z.B. nach vorzeitigem Verlust einer Brut bei Störung durch Feinde. Die künstliche Störung bei in Gefangenschaft lebenden Vögeln erfolgt dann durch den Menschen, z.B. durch Entfernen des Erstgeleges. Bei Nymphensittichen ergab die Auswertung anamnestischer Daten dies eindeutig als prädisponierenden Faktor für das Zustandekommen einer Legenot.

Die indikative Wertigkeit der Anamnese beschränkte sich auf 60 % der Fälle. Für 40 % der Tiere wurde vom Besitzer eine unspezifische Symptomatik angegeben. Hatte die Henne jedoch bereits zuvor Eier gelegt, so ergab die Anamnese oftmals deutliche Hinweise auf Störungen im Bereich des Reproduktionstrakts (veränderte Eier, Dauerleger). Durchgängiger klinischer Befund einer Legenot war eine Anschwellung des Abdomens. Die Palpation erwies sich als einfache und zuverlässige diagnostische Maßnahme, wenn es sich um Eier mit intakter Kalkschale, im kaudalen Abdomen gelegen, handelte. Zusammenfassend betrachtet, ergab die Kombination anamnestischer, adspektorischer und palpatorischer Ergebnisse eine Verdachtsdiagnose bei  $\frac{2}{3}$  aller an Legenot erkrankten Vögel.

Mithilfe der Röntgenuntersuchung konnte in 30 % der Fälle eine definitive Diagnose gestellt werden. Die Röntgenuntersuchung eignete sich zur Abklärung von Schalenveränderungen, Mehrfacheiern und weit intraabdominal liegenden Eiern und ist somit zugleich eine unerlässliche Hilfe für die Therapiewahl. Eine Unterscheidung zwischen Eiern ohne Kalkschale bzw. mit sehr

dünner Schale und anderen Weichteilschwellungen im Abdominalraum (z.B. Tumore) war röntgenologisch nicht möglich. Die Hälfte der Papageien wies als Ursache ihrer Legenot Schichteibildung/Windei auf, bei den meisten dieser Vögel war daneben als weiterer Röntgenbefund medullärer Knochen darstellbar. Die Darstellung medullären Knochens war bei unklarem Röntgenbefund daher ein sehr hilfreiches Röntgenzeichen. Jedoch wird medullärer Knochen auch bei anderen, mit Veränderungen im Östrogenspiegel einhergehenden Erkrankungen gesehen, wobei der Ausprägungsgrad keinen sicheren Rückschluss auf einen pathologischen Prozess zulässt. Für eine weiterführende Diagnostik der Legenot erwies sich die Ultraschalluntersuchung als sehr geeignet. So konnten insbesondere ausgebildete Follikel, Schicht- und Windeier sowie pathologische Veränderungen des Legedarms angesprochen werden. Differentialdiagnostisch sind vor allem Neoplasien der inneren Organe bei Wellensittichen und Zysten zu berücksichtigen.

Die röntgenologische und sonographische Untersuchung bei der Verdachtsdiagnose Legenot ergänzen sich somit in sinnvoller Weise, allerdings sind der Aussagekraft beider Untersuchungen Grenzen gesetzt.

### **Literatur**

Die Literatur kann beim Verfasser erfragt werden.

## Behandlung der aviären Psittakose/Ornithose – eine klinische Perspektive

**Norbert Kummerfeld\***

Klinik f. Heimtiere, Reptilien, Zier- u. Wildvögel, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

### Entwicklungen um die anzeigepflichtige Tierseuche Psittakose (Chlamydiose)

Historisch lässt sich die vermutlich erste klinisch beschriebene Psittakose auf das Jahr 1892 datieren, die damals noch als mysteriöse Erkrankung nach Import von südamerikanischen Papageien in Paris ausbrach und viele Todesopfer forderte. Der bis heute gültige Begriff „Psittakose“ wurde von Morange 1895 geprägt und hat bis heute Bestand, er soll die besonders schwere Erkrankung ausgehend als Infektion von Psittaziden bezeichnen. Treten andere Vögel als Infektionsquelle auf, spricht man ab den 50iger Jahren nach Vorschlag von Meyer (1942) von Ornithose, die aber durchaus auch zu schwersten Krankheitsbildern führen kann (Hafez & Sting 1993; Gerbermann 1998; Fick 1999). Klinisch ist daher die Aufspaltung der identischen Erkrankung in Psittakose oder Ornithose nach dem gegenwärtig bekannten Sachstand nicht mehr zu rechtfertigen, sie sollte daher generell als **aviäre Chlamydiose** unabhängig von der infizierenden Vogelart behandelt werden (Krauss & Schmeer 1992).

Die Ursache dieser in der Vergangenheit fatal verlaufenden Erkrankung, *Chlamydia psittaci*, wurde erstmals 1930 von Levinthal, Coles und Lillie mit dem mikroskopischen Nachweis der Elementarkörperchen (LCL-Körperchen) geklärt und anfangs für virusähnlich gehalten. Es handelt sich jedoch um ein obligat intrazellulär lebendes Bakterium, das in 2 unterschiedlichen Entwicklungsstadien auftritt, nämlich als infektiöses Elementarkörperchen oder in der Vermehrungsphase als Retikularkörperchen (Hafez 2007). Aufgrund weiterer Epidemien auch im damaligen Deutschen Reich wurde 1934 das erste *Gesetz zur Bekämpfung der Papageienkrankheit* erlassen (Krauss & Schmeer 1992). Basierend auf § 17 g des geltenden Tierseuchengesetzes regelt aktuell nach mehreren Novellierungen die *Verordnung zum Schutz gegen die Psittakose und Ornithose* (Psittakose-VO) vom Dezember 2005 die Bekämpfung, die u.a. neben Vorgaben zur wirksamen medikamentellen Therapie auch Anweisungen für Quarantäne- und Hygienemaßnahmen sowie (noch immer!) die Option für Tötungen enthält.

Die Zahl der im Rahmen der Anzeigepflicht im Tierseuchenbericht veröffentlichten Psittakose-Nachweise (Quelle: Deutsches Tierärzteblatt des jeweiligen Jahres) nimmt nach über 3 Jahrzehnten im letzten Jahrhundert auf ähnlichem Niveau um 400 Fälle auf 100–200 Fälle seit 2000 ab (Tabelle 1). Die Verteilung des Psittakose-Auftretens im Verlauf des Jahres bleibt dagegen über den gesamten Zeitraum bemerkenswert gleich, immer noch besteht eine klinisch nicht zu erklärende jahreszeitliche Welle mit einem Hoch im Winter/Frühjahr und einem Tief im Sommer/Herbst (Kaleta *et al.* 1998).

---

\* norbert.kummerfeld@tiho-hannover.de

**Tabelle 1:** Erfasste Nachweise von Psittakose aus den jährlichen Tierseuchenberichten (Deutsches Tierärzteblatt)

Jahr	1974	1984	1994	2004	2008
Fälle	468	338	334	112	151

**Aktuelle Nomenklatur und Verbreitung**

Die Weiterentwicklung der Labordiagnostik mit dem Ergebnis einer anscheinend immer unübersichtlicher werdenden Epidemiologie der Chlamydiosen durch *Chlamydia psittaci* führte 1999 zu der erforderlichen taxonomischen Neuordnung entsprechend neuerer Erkenntnisse zur Phylogenie der Chlamydiaceae durch Everett *et al.* (Tabelle 2). Der nun in *Chlamydophila psittaci* unbenannte Erreger tritt in 8 Serovaren (A–F, M56, WC) auf (Gerbermann 1998; Hafez 2007). Eine hohe Humanpathogenität wird den Serovaren A (Psittaciformes I), C (Enten), D (Puten) und E (Tauben II) zugeschrieben, die zwar vorwiegend speziesspezifisch vorzukommen scheinen, aber auch bei anderen Tierarten nachweisbar sind.

**Tabelle 2:** Geltende Taxonomie der Chlamydiaceae ( n. Everett *et al.* 1999)

Genus	Spezies	Humanpathogenität
Chlamydia	muridarum	unbekannt
	suis	wahrscheinlich
	trachomatis	ja
Chlamydophila	psittaci	ja
	pneumoniae	ja
	pecorum	wahrscheinlich
	abortus	ja
	caviae	unbekannt
	felis	sporadisch

Es erweiterte sich jedoch nicht nur die Nomenklatur, sondern auch das festgestellte Vorkommen von *Chlamydophila* spp. Es ist nach einer Übersicht von Kaleta & Taday (2003) in allen Geflügelarten (Huhn, Pute, Pekingente, Warzenente, Gans, Wachtel, Perlhuhn) sowie auch in insgesamt 460 Wildvögeln nachgewiesen. Bis 1998 wurde *Chl. psittaci* aus insgesamt nur 375 Vogelarten diagnostiziert (Kaleta *et al.* 1998). Auch Greifvögel und kommerzielle Geflügelhaltungen müssen als Reservoir angesehen werden (Fowler *et al.* 1990; Hafez & Sting 1993; Ryll *et al.* 1994; Reetz & Schulz 1995). Da diese rasch steigenden Nachweise quer durch viele Vogelordnungen gehen, kann mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass die Liste weiterhin offen ist – als Konsequenz potenziell also beim jedem Vogel mit einer Infektion an *Chlamydophila* zu rechnen bleibt.

### Krankheitsbilder, Diagnostik und Therapie

So bunt wie die Biologie und das Wirtsspektrum der *Chlamydophila* sind auch die klinischen Krankheitsbilder, die sich nach Kaleta (1997) übersichtlich in 5 Verlaufsformen gliedern lassen (Tabelle 3). Dabei ist die gegenwärtige klinische Situation aus Erfahrungen der eigenen tierärztlichen Arbeit zu bestätigen, die häufigste Form bei erwachsenen Vögeln verläuft oft weitgehend symptomlos und wird eher „zufällig“, z.B. im Rahmen von Ankaufsuntersuchungen diagnostiziert (und angezeigt).

**Tabelle 3:** Verlaufsformen einer Chlamydiose (Psittakose/Ornithose) beim Vogel (n. Kaleta 1997)

Verlaufsform	Inkubationszeit in Tagen	Krankheitsdauer in Tagen	Symptome
Jungvögel	3–7	8–14	Apathie, Anorexie, Diarrhö
akut			
adultes	7–14	> 21	Apathie, Konjunktivitis,
subakut			Anorexie, Diarrhö
adultes	30–90	> 60	Apathie, Diarrhö, Kachexie,
chronisch			Dyspnoe
adultes	-----	-----	<b>symptomlos</b> (vermutete
persistierend			häufigste Form)
alle	> 3 Mon. bis x Jahre	> 60	Aktivierung durch endogene
aktiviert			u. exogene Faktoren, dann
persistierend			wie subakute bis chronische
			Form, s.o.

Parallel zu den gestiegenen Nachweiszahlen haben sich die diagnostischen Möglichkeiten zur Feststellung einer Infektion mit *Chlamydophila* entwickelt (z.B. ELISA, Immunfluoreszenz, Immunperoxydasereaktion, PCR) (Gerbermann & Hentschke 1999). Die besonders für die Vogelhalter und praktizierenden Tierärzte unglücklichen Zeiten, in denen vom Verdacht einer Psittakose bis zur Bestätigung (Verwerfung) wegen der zur Anzucht erforderlichen Zeit Wochen vergingen, ist dank der PCR Geschichte. Innerhalb von 2 Tagen ist bei guter logistischer Organisation der Chlamydien-PCR-Befund abrufbar. Ab diesem Punkt jedoch setzt die Biologie den bis zu dieser klinischen Stufe erfolgreichem Tierarzt Grenzen. Die Psittakose-VO schreibt zur Behandlung „wirksame“ Arzneimittel vor. Als solche haben sich traditionell 2 Tetracycline (wie Chlortetracyclin, Doxycyclin) bewährt, die Quinolone (wie Enrofloxacin) kamen als moderne Antibiotika hinzu (Lindenstruth & Frost 1993; Hafez 2007). Die Tetracycline hemmen die Proteinsynthese, das Enrofloxacin verhindert die Bildung der Chlamydien eigenen DNS-Gyrase. Alle 3 Antibiotika können somit nur auf Chlamydien in der aktiven Vermehrungsphase, also nur im Falle einer apparenten Chlamydiose, wirken (Kaleta *et al.* 1998). Die klinisch inapparenten, symptomlos in den Schleimhautzellen persistierenden Chlamydien aber sind vor den Antibiotika sicher und aufgrund ihrer besonderen biologischen Eigenschaften dann nicht therapierbar oder gar eliminierbar.

**Behandlung einer Chlamydiose/Psittakose (Diskussion)**

Heute noch mehr als 1998, als Kaleta *et al.* die staatliche Psittakosebekämpfung kritisch hinterfragten, passen das Ziel der amtlichen Abwehrmaßnahmen und das Wesen der Chlamydien-Infektionen nicht mehr zusammen. Chlamydiose ist keine zu eliminierende schreckensreiche Tierseuche mehr wie zur Zeit ihrer „Entdeckung“. Es sind nicht allein die importierten Papageien, denen als Reservoir der Kampf angesagt werden müsste, sondern ebenso die Hühner, Enten, Puten und Tauben, von denen heute eine fatale Infektion ausgehen könnte (Reetz & Schulze 1993; Hafez & Sting 1993; Fick 1999). Wer wollte hier in betroffenen Beständen Zwangsbehandlungen oder gar Keulungen anordnen? Die Hälfte aller humanen „Psittakosen“ werden gar nicht mehr auf Infektionen mit Papageien zurückgeführt, der direkte Kontakt mit den z.T. massiv Chlamydien-belasteten Wildvögeln löste keine Ornithose-Welle aus (Gerbermann 1998; Bosch 1999). Der Erreger ist über seine hohe Präsenz durch Wildvögel und andere Haustiere jederzeit (quasi „under cover“) in unserer Nähe und doch kam es seit Jahrzehnten zu keinen verlustreichen Epidemien bei Mensch und Tier (wenn man von den teils verheerenden Folgen der staatlichen Bekämpfung mit Mykosen, Injektionsnekrosen oder Euthanasien in „betroffenen“ Vogelbeständen einmal absieht). Die letzten Tierseuchenberichte weisen sogar eine deutliche Abnahme der Psittakosen aus. Dies ist aber weniger eine Folge der staatlichen Bekämpfung, sondern vielmehr der Abnahme der Haltungen von Papageienvögeln und deren Importverbot wegen der „Vogelgrippe“ zu verdanken. Die klinische Behandlung eines Vogels bei einem Verdacht auf Chlamydiose kann heute wegen der schnellen und sicheren PCR-Diagnostik und der effektiven Antibiotika wie bei jeder anderen Krankheit auch ablaufen. Der Therapieerfolg stellt sich z.B. nach 2 Doxycyclin-Applikationen i.m. als deutliche klinische Besserung sichtbar ein und lässt sich zur Schonung der Brustmuskulatur wirksam p.o. mit Enrofloxacin über das Trinkwasser fortsetzen. Eine apparente Chlamydiose ist aber auch als reine Enrofloxacin-Behandlung erfolgreich zu therapieren (Lindenstruth & Frost 1993). Diese Behandlungssicherheit besteht ebenso für Personen mit Chlamydiose (Kaleta *et al.* 1998). Ob der Erreger tatsächlich eliminiert wurde, muss jedoch in beiden Fällen mit letzter Sicherheit offen bleiben (Kaleta *et al.* 1998). Die mit Amtstierärzten immer wieder zu diskutierende Frage, warum nach strikt durchgeführter amtlicher Bekämpfung, z.B. von Chlamydien-positiven Sittichhaltungen, in der abschließenden Kontrolluntersuchung weiterhin positive Einzeltiere übrig bleiben, hat mit hoher Wahrscheinlichkeit biologische Gründe. Entweder haben die Papageienvögel aufgrund ihrer arteigenen unregelmäßigen Wasseraufnahme nicht genügend Arzneimittel aufgenommen oder es lagen auch inapparente Chlamydiosen vor. Bei den weiterhin positiven Vögeln kann es sich um Tiere handeln, bei denen sich der positive Nachweis aus Material ergibt, das bei der Zellerneuerung abgestoßen wurde und als Tupferprobe von der PCR als Antigen erkannt werden konnte (Kaleta *et al.* 1998). Hier ist dann der amtliche Anspruch an die Behandlung höher als die Biologie des Erregers es zulässt – die totale Chlamydienfreiheit kann in solchen „heterogenen“ Haltungen nur durch medikamentelle Bekämpfung nicht erreicht werden. Es sollten die von Kaleta *et al.* schon 1998 formulierten Vorschläge dringend wieder aufgegriffen und die tatsächliche Situation der „ubiquitär“ in vielen Vogelarten vorkommenden Chlamydien mit dem nicht mehr adäquaten Staatsziel ihrer gesicherten Elimination abgeglichen werden. Da sich die Biologie der Chlamydien amtlich nicht ändern lässt, bleibt nur eine Neuorientierung im Sinne eines realistischen Umgangs mit ihnen und der durch sie verursachten Chlamydiose. Dabei ergeben sich weder vernünftige Gründe für eine Anzeigepflicht nur bei „Psittakose“ noch für Maßnahmen wie (erfolglose) Zwangsbehandlungen von klinisch unauffälligen Vögeln oder gar deren Tötung. Es soll abschließend in diesem Zusammenhang



auch an den Tierschutz erinnert werden, der für unseren Mitgeschöpfen zugefügte Schäden und Schmerzen oder gar die Tötung eines Wirbeltieres zu Recht vernünftige Gründe einfordert.

## Literatur

1. Bosch S (1999): Ornithosen und Ornithose – Sind Vogelkontakte ein Gesundheitsrisiko ? Die Vogelwarte 40: 130-135.
2. Everett KDE, Bush KM, Andersen AA (1999): Emended description of the order Chlamydiales, proposal of Parachlamydiaceae fam. nov. and Simkaniaceae fam. nov., each containing one monotypic genus, revised taxonomy of the family Chlamydiaceae, including a new genus and five new species, and standards for the identification of organisms. Inter J Bact 49: 415-440.
3. Fick O (1999): Aktueller Bericht Psittakose/Ornithose. DVG – Tagungsbericht 56. Fachgespräch „Geflügelkrankheiten“, 06 – 07 Mai, Hannover: 91 – 98.
4. Fowler ME, Schulz T, Ardans A, Reynolds B, Behymer D (1990): Chlamydiosis in Captive Raptors. Avian Diseases 34: 657-662.
5. Gerbermann H (1998): Psittakose – Probleme der Bekämpfung. DVG – Tagungsbericht „Tierseuchen“, 18. – 19. Juni, Hannover: 143-157.
6. Gerbermann H, Hentschke J (1999): Bewertung diagnostischer Methoden im Rahmen der Psittakose-/Ornithose-Bekämpfung. AVID – Mitteilung XI/ 1999: 1 - 19.
7. Hafez HM, Sting R (1993): Chlamydieninfektionen bei Puten: Eine Literaturübersicht und Auswertung eigener Untersuchungen. Archiv für Geflügelkrankheiten 57: 16-21.
8. Hafez HM (2007): Psittakose / Ornithose. In: Kaleta EF, Krautwald-Junghanns ME (Hrsg): Kompendium der Ziervogelkrankheiten (6. Aufl.). Schlütersche, Hannover: 243-249.
9. Kaleta EF (1997): Aktuelle Fragen der Diagnose und Bekämpfung der Psittakose. Tierärztl. Umschau 52: 36-44.
10. Kaleta EF, Krautwald-Junghanns ME, Redmann T (1998): Die Psittakose (Chlamydiose) der Vögel und die Notwendigkeit einer staatlichen Bekämpfung. Tierärztl Praxis 26 (K): 295-301.
11. Kaleta EF, Taday EMA (2003): Avian host range of Chlamydophila spp. based on isolation, antigen detection and serology. Avian Pathology 32 (5): 435-462.
12. Krauss H, Schmeer N (1992): Aviäre Chlamydiose. in: Heider G, Monreal G (Hrsg): Handbuch der Krankheiten des Wirtschaftsgeflügels (Bd. II). G. Fischer Verlag, Jena- Stuttgart: 276-308.
13. Lindenstruth H, Frost JW (1993): Enrofloxacin (Baytril) – eine Alternative in der Psittakoseprophylaxe und -therapie bei importierten Psittaciden. Dtsch tierärztl Wschr. 100: 364-368.
14. Meyer KF (1942): The ecology of psittacosis and ornithosis. Medicine 21: 175-206.
15. Reetz J, Schulze P (1995): Endomykosen – ein Problem bei der Diagnostik von Chlamydia-psittaci-Infektionen bei Hühnern. Dtsch tierärztl Wschr 102: 360-365.
16. Ryll M, Hinz KH, Neumann U, Behr KP (1994): Pilotstudie über das Vorkommen von Chlamydia-psittaci-Infektionen in kommerziellen Putenherden Niedersachsens. Dtsch tierärztl Wschr 101: 163-165.
17. Sachse K, Grossmann E, Jäger C, Diller R, Hotzel H (2003): Detection of Chlamydia suis from clinical specimens - Comparison of PCR, Elisa and culture. J Microbiol Meth 54: 233-258.
18. Tully TN, Shane SM, Grimes JE, Poston RP, Kearney MT (1996): Comparison of procedures to detect Chlamydia psittaci Antibodies in Cockatiels (N. hollandicus). Avian Diseases 40: 266-271.

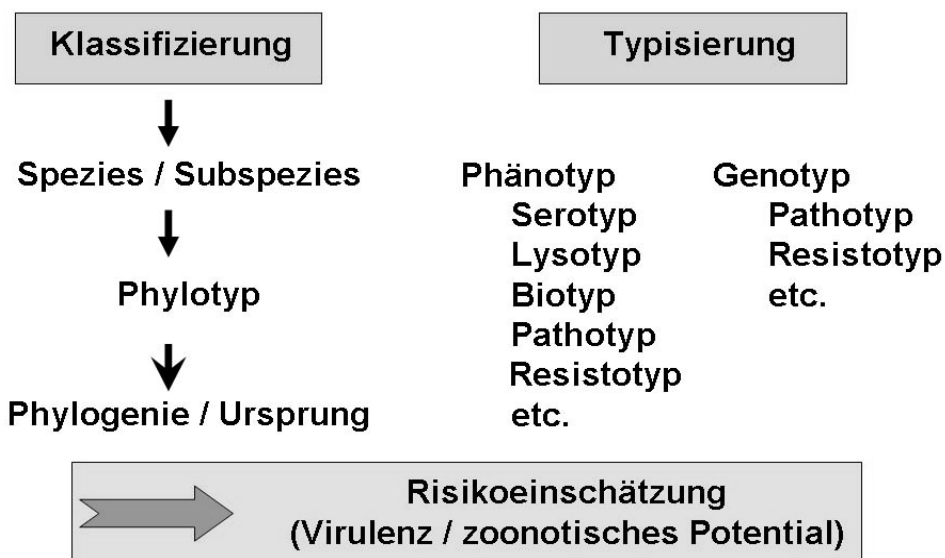
## Charakterisierung von *E.-coli*-Isolaten der Taube

**Lothar H. Wieler\*, Christa Ewers**

Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen, Freie Universität Berlin

Als Mikrobiologen stehen wir immer wieder vor der Herausforderung, das Risiko bakterieller Infektionen bzw. bestimmter bakterieller Isolate einzuschätzen. Dank der Fortschritte in der Molekularbiologie und Gentechnik haben wir seit Mitte der 1990er Jahre zunehmend die Möglichkeit, derartige Einschätzungen seriöser durchzuführen (Baljer & Wieler 2007; Ewers *et al.* 2007). Im Rahmen der Diagnostik stehen hier nach der primären Klassifizierung der Erreger aussagefähige Typisierungs-methoden im Mittelpunkt, die zukünftig fast ausschließlich auf DNS-sequenzbasierten Methoden beruhen werden (s. Abb. 1). Diese Methoden sind insbesondere bei der Einschätzung von *Escherichia*-(*E.-*)*coli*-Isolaten unverzichtbar, denn Bakterien der Spezies *E. coli* zeichnen sich durch eine enorme Diversität aus. So schwanken die Größen der bislang sequenzanalysierten Genome zwischen 4,6 Mbp und 5,5 Mbp. Diese großen Unterschiede sind darauf zurückzuführen, dass es ein sogenanntes *E.-coli*-Kerngenom gibt, welches nur ca. 1/3 aller bisherigen charakterisierten Genome betrifft sowie eine Vielzahl von Genen, genetischen Inseln und sog. genetischen Pathogenitätsinseln. Diese genetischen Informationen verleihen dem jeweiligen *E.-coli*-Isolat Eigenschaften, aufgrund derer es bestimmte Habitatspezifitäten besitzt. Auf diesem Wissen beruht z.B. die Einteilung von *E. coli* in Kommensale sowie definierte Pathotypen (s. Abb. 2).

### Bakteriologische Diagnostik

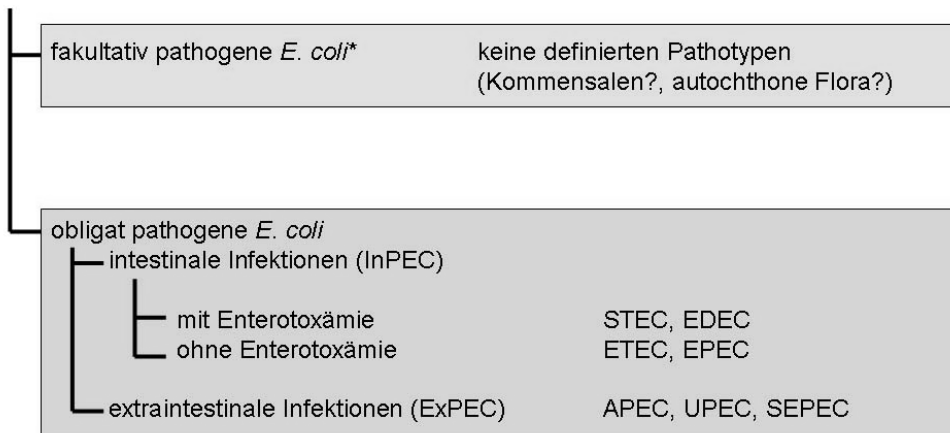


**Abb. 1:** Bakteriologische Diagnostik im Hinblick auf die Risikoeinschätzung von Erregern

\* wieler.lothar@vetmed.fu-berlin.de

## Einteilung der *Escherichia coli*-Bakterien

### *Escherichia coli*



\*Mastitis, Abort, Dermatitis, Zystitis, Endometritis, Otitis, etc.

**Abb. 2:** Zusammenfassung der wichtigsten animalen *E.-coli*-Pathotypen

Der Darm von Tauben ist ein Habitat für *E. coli*. Da insbesondere Stadttauben immer wieder als Ausscheider von Zoonoseerregern diskutiert werden, stellen wir in diesem Vortrag Daten vor, die sich mit der Ausscheidung von Shiga-Toxin-bildenden-*E.-coli* (STEC) befassen. STEC sind Zoonoseerreger, die beim Menschen zu teilweise blutigem Durchfall führen, aber insbesondere bei Risikogruppen auch das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) hervorrufen können (Bielaszewska *et al.* 2007; Karch *et al.* 2005). Tauben scheiden STEC-Stämme aus, die eine bestimmte Variante des pathogenetisch wichtigsten Virulenzfaktors Shiga-Toxin (Stx) besitzen, nämlich das sog. Stx 2 f (Grossmann *et al.* 2005; Kobayashi *et al.* 2002; Schmidt *et al.* 2000). STEC-Stämme mit diesem Toxin kommen beim Menschen kaum vor, jedoch kann nach derzeitigem Wissen nicht davon ausgegangen werden, dass Stämme von Tauben für Menschen avirulent sind (Sonntag *et al.* 2005).

Im unserem Vortrag möchten wir durch Präsentation publizierter und eigener Daten dazu beitragen, das Risiko der Verbreitung von STEC über Tauben einschätzen zu können.

### Literatur

1. Baljer G, Wieler LH (2007): Molekulare Bakteriologie: Perspektiven in der Diagnostik und Impfstoffentwicklung Nova Acta Leopoldina NF 95, 353, 165-179.
2. Bielaszewska M, Zhang W, Mellmann A, Karch H (2007): Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O26:H11/H-: a human pathogen in emergence. Berl Münch Tierärztl Wochenschr. 120:279-87.
3. Ewers C, Li G, Wilking H, Kießling S, Alt K, Antão EM, Laturnus C, Diehl I, Glodde S, Homeier T, Böhnke U, Steinrück H, Philipp HC, Wieler LH (2007): Avian pathogenic, uropathogenic and newborn meningitis causing *Escherichia coli*: how closely related are they? Int. J. Med. Microbiol. 297:163-176.

4. Grossmann K, Weniger B, Baljer G, Brenig B, Wieler LH (2005): Racing, ornamental and city pigeons carry Shiga toxin producing *Escherichia coli* (STEC) with different Shiga toxin subtypes, urging further analysis of their epidemiological role in the spread of STEC. Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. 118:456-463.
5. Karch H, Tarr PI, Bielaszewska M (2005): Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* in human medicine. Int J Med Microbiol. 295:405-418.
6. Kobayashi H, Pohjanvirta T, Pelkonen S (2002): Prevalence and characteristics of intimin- and *Shiga toxin*-producing *Escherichia coli* from gulls, pigeons and broilers in Finland. J Vet Med Sci. 64:1071-1073.
7. Schmidt H, Scheef J, Morabito S, Caprioli A, Wieler LH, Karch H (2000): A New Shiga Toxin 2 Variant (Stx2f) from *Escherichia coli* isolated from Pigeons. Appl. Environ. Microbiol. 66:1205-1208.
8. Sonntag AK, Zenner E, Karch H, Bielaszewska M (2005): Pigeons as a possible reservoir of Shiga toxin 2f-producing *Escherichia coli* pathogenic to humans. 118:464-70.

## Verträglichkeit und Wirksamkeit von oral verabreichtem Doxycyclin

**Maria-E. Krautwald-Junghanns<sup>\*1</sup>, Kerstin Cramer Kerstin<sup>1</sup>, Eva Weilacher<sup>1</sup>, Fritz R. Ungemach<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Klinik für Vögel und Reptilien; <sup>2</sup>Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie, Universität Leipzig

### Zusammenfassung

Es sollten Erkenntnisse über Doxycyclin zur oralen Anwendung bei der Taube gewonnen werden. In verschiedenen Studien zeigte sich dabei, dass Doxycyclin nach oraler Gabe an Brieftauben gut aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert wurde. Eine maximale Plasmakonzentration von 8,1 µg/ml wurde 6 Stunden post applicationem (p.a.) erreicht, und es wurde eine Plasmahalbwertszeit von 11,3 Stunden ermittelt. Der Organ-Plasmaquotient ergab eine deutliche Akkumulation des stark lipophilen Doxycyclins in Lunge und Leber.

Das Antibiotikum zeichnete sich bei Verabreichung über das Trinkwasser bzw. in den Kropf durch eine gute Verträglichkeit aus, allerdings sind Überdosierungen zu vermeiden. Dies trifft besonders bei erhöhtem Trinkwasserverbrauch der Tauben (Füttern der Nestlinge, Sommer, lange Flüge) zu. Für die Anwendung bei der Brieftaube ist daneben insbesondere zu beachten, dass Doxycyclin schwerlösliche Verbindungen mit Kationen, wie sie beispielsweise in mineralisierten Futterzusätzen enthalten sind, eingehen. Dadurch wird die intestinale Resorption des Wirkstoffs stark eingeschränkt. Außerdem kommt es in kalkhaltigem Wasser ebenfalls zu einer Ausfällung von Doxycyclin-Chelaten.

### Einleitung

Doxycyclin ist ein zur Gruppe der Tetracycline gehöriges Antibiotikum, das in der Veterinär- und Humanmedizin als Breitbandantibiotikum zur Behandlung von Atemwegs-, Urogenital- und Magen-Darm-Trakt-Infektionen eingesetzt wird. Doxycyclin wirkt sowohl bei extrazellulär als auch bei intrazellulär lokalisierten Mikroorganismen, einschließlich Anaerobier und Sporenbildner und ist aufgrund seiner ausgeprägten Gewebegängigkeit klinisch besonders relevant für die Bekämpfung intrazellulärer Erreger wie Mykoplasmen, Rickettsien und Chlamydien (Kroker 2003). Der Einsatz von Doxycyclin zur Bekämpfung von Chlamydophila-psittaci-Infektionen ist gemäß der Ausführungshinweise zur Psittakose-Verordnung möglich und wird in einschlägiger Literatur der Ziervogelmedizin empfohlen. Da es in Deutschland kein zugelassenes und geeignetes veterinärmedizinisches Doxycyclin-Präparat für Ziervögel oder Geflügel gibt, müssen für den Einsatz in der Vogelmedizin zugelassene Präparate aus der Humanmedizin umgewidmet werden. Diese werden zur Psittakosebehandlung intramuskulär verabreicht (Hafez 2007).

Für Tauben ist diese Darreichungsform allerdings häufig nicht praktikabel; eine gewebsreizende Wirkung von Doxycyclin nach intramuskulärer Applikation konnte in einer Studie an Brieftauben von Dorrestein *et al.* (1990) bestätigt werden. Da Sporttauben auf eine intakte Brustmuskulatur angewiesen sind, um volle Flugleistung erbringen zu können, wiegt diese Nebenwirkung von

---

\* krautwald@vmf.uni-leipzig.de

Doxycyclin beim sportlich genutzten Vogel besonders schwer. Es sollte daher versucht werden, Erkenntnisse über Doxycyclin zur oralen Anwendung bei der Taube zu gewinnen.

Da Doxycyclin 5- bis 10-fach lipophiler ist als andere Tetracycline, besitzt es eine verbesserte Absorption nach oraler Applikation, eine höhere Gewebepenetration und ein höheres Verteilungsvolumen (Riviere & Spoo 2001). Doxycyclin liegt nach Untersuchungen von Santos *et al.* (1996) & Laczay *et al.* (2001) bei Puten und bei Broilern mit einer oralen Bioverfügbarkeit von bis zu 75 % vor. Durch Komplexbildung mit Kationen wie Kalzium, Magnesium und Eisen wird die orale Resorption von Doxycyclin allerdings behindert (Murakawa 1993). Im Gegensatz zu gefasteten Tieren wurde so bei gefütterten Puten (Santos *et al.* 1997) und Broilern (Laczay *et al.* 2001) eine geringere und verlangsamte Absorption aus dem Magen-Darm-Trakt und eine geringere Bioverfügbarkeit gemessen.

### Bioverfügbarkeit

In einer Studie wurde die Plasmakinetik von Doxycyclin nach einmaliger oraler Applikation von 60 mg Doxycyclin/kg KM bei einer Gruppe von 15 Brieftauben untersucht. Es zeigte sich, dass Doxycyclin nach oraler Gabe an Brieftauben gut aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert wurde. Eine maximale Plasmakonzentration von 8,1 µg/ml wurde 6 Stunden post applicationem (p.a.) erreicht, und es wurde eine Plasmahalbwertszeit von 11,3 Stunden ermittelt. Im 2. Teil der Studie wurden nach oraler Gabe von 30 mg Doxycyclin-Hyclat/kg KM/d an eine Gruppe von 36 Tieren, verteilt auf 2 Dosen à 15 mg/kg KM/d, über einen Zeitraum von 14 Tagen, folgende pharmakokinetische Daten ermittelt: maximale Plasmakonzentrationen von im Mittel 2,4 µg/ml (im steady state), minimale Plasmakonzentrationen von im Mittel 1,8 µg/ml und eine Eliminationshalbwertszeit von 12,5 Stunden. Außerdem wurden Organspiegel von Doxycyclin in den Ziel- bzw. Eliminationsorganen von *Chlamydophila psittaci* (Lunge und Leber) von 12 Tauben jeweils 2 und 5 Stunden nach letzter Doxycyclin-Applikation überprüft. Der Organ/Plasmaquotient ergab eine deutliche Akkumulation des stark lipophilen Doxycyclins in diesen Organen.

Zur Wirksamkeit von Doxycyclin in der Behandlung der Ornithose veröffentlichten Padilla *et al.* (2005) eine Feldstudie an Fruchttauben und Ringeltauben. Bei Ad-libitum-Gabe einer Trinkwasserlösung mit 500 mg Doxycyclinhyclat/l Trinkwasser konnte über 45 Tage eine gute klinische Wirksamkeit dokumentiert werden. Der Großteil der Tiere erreichte einen Plasmaspiegel von 1 µg/ml, einige Vögel konnten diesen jedoch nicht über den gesamten Studienzeitraum halten. Während vor der Behandlung bei 60 % der Tiere *Chlamydophila psittaci* mittels PCR in Kloakentupfern nachgewiesen werden konnte, waren nach der Therapie alle Tiere negativ. Es wurden keine Nebenwirkungen beobachtet.

Dorrestein *et al.* (1991) konnten maximale Blutspiegel 1 Stunde nach intramuskulärer Injektion von 75 mg/kg Doxycyclin bei Brieftauben messen. Durch die einmalige Injektion konnte ein therapeutischer Blutspiegel von 1 mg/l Doxycyclin über 96–120 Stunden erhalten werden, während in den meisten Organen (inkl. Augen und Gehirn) im Vergleich zum Blut höhere Spiegel festgestellt wurden. Nur Haut und Fettgewebe zeigten sehr geringe Doxycyclin-Gehalte. Aufgrund seiner hohen Lipophilie besitzt Doxycyclin eine große Affinität zu Körpergewebe und kann Zellmembranen schnell passieren. Dorrestein *et al.* (1990) ermittelte in seinen Studien an Brieftauben ein Verteilungsvolumen von 1,3–1,4 l/kg und Santos (1996) für 6 Wochen alte Puten ein Verteilungsvolumen von 1,3 l/kg.

In unseren Studien fanden wir dagegen nach oraler Applikation von Doxycyclin an Brieftauben ein mit 5,3 l/kg bzw. 7,2 l/kg deutlich höheres Verteilungsvolumen. Es wurde weiter eine Halbwertszeit von 12,5 Stunden bei oraler Verabreichung von jeweils 15 mg/kg Doxycyclin über 10 Tage im Abstand von 12 Stunden festgestellt.

### Verträglichkeit

In unseren Studien wurde weiter die Verträglichkeit von Doxycyclinhyclat nach oraler Anwendung bei Brieftauben in verschiedenen Dosierungen überprüft. Die Ergebnisse zeigen, dass bis zu einer Doxycyclin-Dosis von 60 mg/kg KM/d, verabreicht über 20 Tage, keine Nebenwirkungen auftreten. In der Dosisgruppe, die das 5-fache einer therapeutischen Dosis Doxycyclin erhielt (150 mg/kg KM/d), traten dagegen starke Nebenwirkungen auf. Diese äußerten sich in Form von Regurgitieren der applizierten Doxycyclin-Lösung, Körpermasseverlust, Polydipsie und Polyurie und einem Anstieg von AST, Cholinesterase, GGT und Gallensäuren, wobei die letzten beiden Parameter beim Vogel als leberspezifisch erachtet werden. In der pathologischen Untersuchung fielen gelb-braun oder gelbrötlich verfärbte Lebern auf, welche sich histologisch als akut toxische Hepatose und fettige Leberzelldegeneration darstellten.

### Literatur

1. Dorrestein GM, De Bruijne JJ, Buitelaar MN (1986) Bioavailability, tissue distribution, muscle injury and effects on serum enzyme activity after parenteral administration of doxycycline to pigeons (*Columba livia*). In: Dorrestein GM (Hrsg): Studies on pharmacokinetics of some antibacterial agents in homing pigeons (*Columba livia*). Thesis. Utrecht. Chapter VIII. 103-38.
2. Dorrestein, GM, Welink J, Haagsma N (1990) Pharmacokinetic differences for doxycycline between racing pigeons (*Columba livia*) and collared doves (*Streptopelia decaocto*) and the effect of a salmonella infection. DVG – VII. Tagung der Fachgruppe Geflügelkrankheiten. München. 132-43.
3. Dorrestein GM, Bruijne JJD, Vulto A (1991) Bioavailability of doxycycline injectables in pigeons. *Acta Vet Scand Suppl* 87:291-3.
4. Hafez HM (2007) Psittakose/Ornithose. In: Kaleta EF, Krautwald-Junghanns ME (Hrsg): Kompendium der Ziervogelkrankheiten. 3. Aufl. Schlütersche GmbH. Hannover. 243-49.
5. Kroker R, Scherkl R, Ungemach FR (2002) Chemotherapie bakterieller Infektionen. In: Frey H-H, Löscher W (Hrsg): Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 2. Aufl. Enke Verlag. Stuttgart. 353-93.
6. Kroker R (2003) Pharmaka zur Behandlung und Verhütung bakterieller Infektionen. In: Löscher W, Ungemach FR, Kroker R (Hrsg): Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. Parey Buchverlag. Berlin. 208-47.
7. Laczay P, Semjén G, Lehel J, Nagy G (2001) Pharmacokinetics and bioavailability of doxycycline in fasted and nonfasted broiler chickens. *Acta Vet Hung* 49 (1): 31-7.
8. Murakawa T (1993) Tetracyclines – Macrolides – Other Antibiotics. In: Kuemmerle HP, Murakawa T, Nightingale CH (Hrsg): Pharmacokinetics of antimicrobial agents: Principles·Methods·Applications. Ecomed Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG. Landsberg/Lech. 109-18.
9. Padilla LR, Flammer K, Miller RE (2005) Doxycycline-Medicated Drinking Water for Treatment of *Chlamydophila psittaci* in Exotic Doves. *J Avian Med Surg* 19(2):88-91.
10. Santos MDF, Vermeersch H, Remon JP, Schelkens M, De Backer P, Van Bree HJ, Ducatelle R, Haesebrouck F (1996) Pharmacokinetics and bioavailability of doxycycline in turkeys. *J Vet Pharmacol Ther* 19:274-80.

## Bedeutung und Behandlung von *Escherichia coli* im Rahmen des Young Pigeon Disease Syndroms (YPDS)

Volker Schmidt\*<sup>1</sup>, Lothar H. Wieler<sup>2</sup>, Christa Ewers<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Vögel und Reptilien, Universität Leipzig; <sup>2</sup>Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen, Freie Universität Berlin

### Einleitung

Das Krankheitsbild der „Jungtauben-Krankheit“ ist seit ca. 30 Jahren bekannt und gekennzeichnet durch Leistungseinbußen, Durchfall, Erbrechen und erhöhte Verluste bei Jungtauben. Sie tritt vor allem während der ersten Jungtaubenflüge in den klimatisch heißen Frühlings- und Sommermonaten auf. Bei Krankheitsausbrüchen kann die Morbidität und Mortalität bis zu 20 % betragen, aber auch Mortalitätsraten von bis zu 50 % unter den Jungtauben können auftreten. In der Regel dauert die Ausbreitung der Krankheit im Bestand 2–4 Tage. Es können aber auch Wochen vergehen, abhängig vom Infektionsdruck, den beteiligten Erregern sowie dem Immunstatus der Tiere. Eine Vielzahl von Krankheitserregern wurde im Zusammenhang mit diesem Krankheitsbild diskutiert. Mitte der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts stellten Pathologen erstmals intrazytoplasmatische multiglobuläre Einschlusskörper, welche ähnlich den Einschlusskörpern der Psittacine Beak and Feather Disease (PBFD) waren, im lymphatischen Gewebe von Tauben fest. Es handelte sich hierbei um Circoviren. Freick (2006) konnte bei nahezu allen untersuchten Tauben im Rahmen eines Forschungsprojekts Pigeon Circovirus (PiCV) mittels PCR nachweisen, sodass der Begriff „Young Pigeon Disease Syndrome“ (YPDS) für das untersuchte Krankheitsbild geprägt wurde (Raue *et al.* 2005). Ein Zusammenhang zwischen der PiCV-Infektion und der Ausprägung des klinischen Bildes gelang jedoch nicht (Schmidt *et al.* 2008). Ein wesentliches Merkmal der Erkrankung ist, dass diverse unternommene Therapieversuche häufig nicht zur Beseitigung des Bestandsproblems beitragen.

### Material und Methoden

Zu den Untersuchungen wurden 62 Brieftauben (*Columba livia* forma domestica) aus 21 von der „Jungtauben-Krankheit“ betroffenen Schlägen aus verschiedenen Teilen Deutschlands in den Jahren 2003/04 eingesandt. Die Tauben stammten aus Beständen, in denen der behandelnde mit Taubenkrankheiten vertraute Tierarzt aufgrund des typischen klinischen Bildes „Jungtauben-Krankheit“ diagnostiziert hatte. Das klinische Bild sollte vor allem durch erhöhte Jungtaubenverluste im Alter zwischen der 4. und 20. Lebenswoche sowie einer schlechten Flugleistung der Jungtauben gekennzeichnet sein. Von der Untersuchung ausgeschlossen waren Tauben aus Schlägen in denen Salmonellen sowie Kokzidien nachgewiesen wurden. Die Tauben gelangten per Kurierdienst in die Klinik für Vögel und Reptilien oder wurden dort persönlich abgegeben. Der überwiegende Teil der Tauben gelangte lebend zu den Untersuchungen (55 von 62 Tauben). Die Übrigen (7 von 62 Tauben) verstarben auf dem Transport. Die Einsendung der Tauben erfolgte über 2 Jahre verteilt, wobei Tauben aus 11 von 21 Schlägen in den klimatisch heißen Sommermonaten des Jahres 2003, Tauben aus jeweils 3 von 21 Schlägen im Herbst und Winter 2003/04 sowie Tauben aus 4 von 21

---

\* vschmidt@vogelklinik.uni-leipzig.de



Schlägen im Frühling 2003 und 2004 eingesandt wurden. Das Alter der Tauben variierte von der 2. Lebenswoche bis zum 1. Lebensjahr. Weitere 9 Tauben aus 4 Schlägen, in welchen bis zum Untersuchungszeitpunkt keine Probleme mit der „Jungtauben-Krankheit“ auftraten, wurden im Frühjahr 2004 untersucht. Diese Tauben waren alle klinisch gesund und gelangten lebend zur Untersuchung. Das Alter dieser Brieftauben war zwischen der 4. und 8. Lebenswoche (6 von 9 Tauben). Die übrigen 3 Tauben waren 1-jährige Tiere. Die Tauben wurden euthanasiert und eine standardisierte pathologische Untersuchung durchgeführt.

Die Probenentnahme für die bakteriologische Untersuchung mittels einzeln steril verpackter Tupfer erfolgte unmittelbar nach Eröffnung der Tierleiche. Leber, Lunge, Niere, Herz, Dünndarm und Enddarm wurden bakteriologisch sowie mykologisch untersucht. Die Beurteilung der Kultur erfolgte semiquantitativ nach Lindner (1971). Die entnommenen Tupfer wurden auf Columbia-Agar mit Schafblut (Oxoid, Wesel), Brilliantgrün-Phenolrot-Lactose-Saccharose-Agar (Oxoid) und Sabouraud Glucose-Agar (Oxoid) ausgestrichen. Anschließend wurde eine Vereinzelung und nachfolgend eine Differenzierung der Keime mittels eines Chrystal™ Tube (BD, Heidelberg) durchgeführt. Die Inkubation (Basic, Memmert, Schwabach) erfolgte aerob bei 41 °C für 24 Stunden. Die isolierten *E. coli* wurden durch das nationale veterinärmedizinische Referenzlabor *E. coli* (Standort Berlin, Bundesinstitut für Risikobewertung) serologisch typisiert. Darüber hinaus wurden die mit aviär pathogenen *E. coli* (APEC) assoziierten Virulenzgene der *E.-coli*-Isolate bestimmt. Auf folgende Gene wurde mittels einer Multiplex-PCR nach Ewers *et al.* (2005) untersucht: *astA* (enteroaggregatives, hitzestabiles Toxin), *iss* (increased serum survival protein), *irp2* (Eisen-Akquirierungsfaktor), *iucD/aerA* (Eisen-Akquirierungsfaktor/ Aerobactin), *papC* (Pyelonephritis-assoziierte Fimbrie), *tsh* (Temperatur-sensitives Hämagglutinin), *vat* (vakuolisierendes Autotransporter-Toxin), *cvi/cva* (Colicin-V-Plasmid) und *stx2f* (Shiga-Toxin 2f).

Die biostatistische Auswertung der Studie erfolgte mit dem Statistikprogrammpaket SPSS 11.5.1. (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## Ergebnisse

Bei allen untersuchten Tauben konnte PiCV-DNA amplifiziert werden. Bei mehr als  $\frac{2}{3}$  (49 von 71 Tauben, 69 %) der untersuchten Tauben aus 20 von 25 Schlägen (80 %) konnte *Escherichia coli* isoliert werden. Das Bakterium konnte unabhängig von der vom Einsender bestimmten Kategorie, der Schlaganamnese, dem Alter der Tauben und/oder der Jahreszeit isoliert werden. Ein signifikant gehäuftes Auftreten von *E. coli* im Zusammenhang mit dem Auftreten von klinischen Symptomen, hämatologischen, pathologisch-anatomischen, -histologischen und/oder parasitologischen Befunden lag nicht vor. *E. coli* konnte bei allen betroffenen Tauben aus dem Enddarm isoliert werden. Darüber hinaus gelang der Nachweis im Dünndarm bei 33 von den 49 *E.-coli*-positiven Tauben (33 von 71 Tauben; 46,5 %) sowie aus multiplen Organen (Enddarm, Dünndarm, Leber, Herz, Niere, Lunge) im Rahmen einer Septikämie bei 5 von 71 Tauben (16,1 %). Das Bakterium lag bei dem überwiegenden Teil der Tauben (40 von 49 Tauben mit positivem *E.-coli*-Nachweis; 81,6 %) als Mischkultur mit anderen Bakterien im Darm vor. Die 9 Tauben, bei denen nur *E. coli* nachweisbar war, stammten sowohl aus klinisch kranken als auch aus klinisch gesunden Tauben. Signifikant gehäuft ( $p = 0,006$ ) war das Bakterium bei den Tauben, welche in den klimatisch warmen Frühlings- und Sommermonaten untersucht wurden, aus dem Dünndarm isolierbar (27 von 46 in den Frühlings-/Sommermonaten untersuchten Tauben; 58,7 %). Tauben mit einer klinischen Symptomatik besaßen

signifikant vermehrt ( $p = 0,011$ ) *E. coli* im Dünndarm (19 von 31 Tauben mit klinischen Symptomen; 61,3 %). Insbesondere bei Tauben mit Diarrhö war signifikant gehäuft ( $p = 0,003$ ) *E. coli* im Dünndarm nachweisbar (16 von 23 Tauben mit Diarrhö; 69,6 %). Tauben, die pathologisch-histologisch durch eine Hepatitis auffielen (37 von 71 Tauben; 52,1 %), besaßen ebenfalls signifikant gehäuft ( $p = 0,002$ ) *E. coli* im Dünndarm (24 von 37 Tauben mit Hepatitis; 64,9 %). Von den 33 Tauben, bei denen *E. coli* im Dünndarm nachgewiesen werden konnte, zeigten 10 Tauben (30,3 %) pathologisch-histologisch eine Enteritis ( $p = 0,009$ ).

Zur weiterführenden Serotypisierung und nachfolgenden Bestimmung von Virulenzgenen, die bei APEC nachgewiesen werden können, wurden 40 *E.-coli*-Isolate aus 37 Tauben untersucht. Die 37 Tauben stammten aus den 20 *E.-coli*-positiven Schlägen. Von den 40 *E. coli*-Isolaten konnten 21 Isolate serotypisiert und 15 verschiedene Serotypen bestimmt werden. Bei 2 Tauben aus einem Schlag wurden jeweils 2 verschiedene Isolate aus einem Tier isoliert, wobei ein Isolat nicht serotypisierbar war. In 12 Schlägen, in welchen *E. coli*-Isolate von verschiedenen Tauben typisiert wurden, konnten jeweils mehr als ein *E. coli*-Serotyp bzw. -Isolat nachgewiesen werden. Lediglich das Isolat On.t.:H10 konnte bei klinisch auffälligen Tauben bzw. auf dem Transport verendeten Tauben gehäuft nachgewiesen werden (5 von 26 Tauben mit klinischen Symptomen bzw. auf dem Transport verendet; 19,2 %; aus 4 von 16 Schlägen mit an der „Jungtauben-Krankheit“ erkrankten Tauben; 25 %). Der *E. coli*-Serotyp O36:H- konnte aus jeweils einer Taube aus 4 Schlägen isoliert werden. Jedoch war lediglich eine der 4 Tauben klinisch auffällig. Die übrigen Serotypen waren Einzeltierbefunde oder bei weniger als 2 Tauben aus verschiedenen Schlägen nachweisbar. Bei 29 von 40 *E. coli*-Isolaten konnten 6 von 9 untersuchten virulenzassoziierten Genen nachgewiesen werden. Bis auf das *iucD/aerA*-Gen, welches einmalig detektiert wurde, waren die übrigen 5 Gene sowohl bei *E. coli*-Isolaten aus Tauben mit klinischen Symptomen, auf dem Transport verendeten Tauben als auch bei *E. coli*-Isolaten aus Tauben ohne klinische Symptome nachweisbar. Am häufigsten gelang der Nachweis des *astA*-Gens, welches das enteroaggregative, hitzestabile Toxin codiert (14 von 40 *E. coli*-Isolaten; 35,0 %). *E. coli*-Isolate aus klinisch kranken Tauben bzw. auf dem Transport verendeten Tauben fielen durch ein gehäuftes Auftreten des *iss*-Gens (10 von 17 klinisch kranken Tauben bzw. auf dem Transport verendeten Tauben; 58,8 %) und des *irp2*-Gens (7 von 17 klinisch kranken Tauben bzw. auf dem Transport verendeten Tauben; 41,2 %) auf. Beide Gene in Kombination waren bei 7 von 17 Isolaten (41,2 %) aus klinisch kranken Tauben bzw. auf dem Transport verendeten Tauben im Unterschied zu 2 von 12 Isolaten (16,7 %) aus Tauben ohne klinische Symptome nachweisbar.

## Diskussion

Bei *E. coli* handelt es sich um einen Keim der autochthonen Darmflora bei Tauben (De Herdt *et al.* 1994). Auch bei den untersuchten Tauben war *E. coli* das am häufigsten aus dem Enddarm isolierbare Bakterium. Im Dünndarm bei Tauben sollten hingegen keine Bakterien nachweisbar sein (Christian Grund, Hannover 2004, mündliche Mitteilung), jedoch gelang auch hier eine zum Teil hochgradige Isolierung von *E. coli*. Die hochgradige Vermehrung von *E. coli* in Form einer Dysbiose im Zusammenhang mit der Replikation des PiAdV-1 im Darmepithel sowie der PiCV-Infektion ist beschrieben (Dorrestein *et al.* 1992; Woods *et al.* 1994; Wada *et al.* 1995; Tavernier *et al.* 2000; Coletti *et al.* 2000; Dorrestein *et al.* 2001). Der gehäufte Nachweis von *E. coli* im Dünndarm in den klimatisch warmen Frühlings- und Sommermonaten deutet darüber hinaus auf die bereits erwähnte

klimatisch verursachte stressvermittelte Schwächung der Immunabwehr hin. Die massive Vermehrung von *E. coli* und die daraus resultierende Dysbiose führt vermutlich zur Ausprägung einer klinischen Symptomatik im Rahmen der YPDS, insbesondere in Form von Diarrhö. Als mögliche Ursachen für die Ausprägung der klinischen Symptome werden von Scope (2003) die enterotoxischen *E. coli* (ETEC) diskutiert, welche durch Störung der Darmmotorik sowie der aktiven Flüssigkeitsresorption eine bedeutende Rolle im Krankheitsgeschehen spielen sollen. Hinweis hierfür kann der häufige Nachweis des *astA*-Gens sein, welches das enteroaggregative hitzestabile Toxin codiert. Das *iss*-Gen und das *irp2*-Gen in Kombination waren vermehrt aus klinisch kranken Tauben bzw. auf dem Transport verendeten Tauben im Unterschied zu Isolaten aus Tauben ohne klinische Symptome nachweisbar. Diese beiden Gene codieren Proteine, welche die Überlebensfähigkeit sowie das Wachstum des Bakteriums erhöhen, sodass die Folge einer Schwächung der Immunabwehr ein erhöhtes Wachstum des Keims bewirken kann (Dho & Lafont 1984; Horne *et al.* 2000). Die Folge dieser Anreicherung von *E. coli* im Darm ist eine Veränderung der natürlichen Darmflora in Form einer Dysbiose und Besiedlung des Dünndarms, welche letztendlich zur weiteren Schwächung der betroffenen Taube und zum Krankheitsausbruch führen kann. Eine antibiotische Chemotherapie sollte sich nach dem Resistogramm richten. Furazolidon zeigte in klinischen Studien eine gute Wirksamkeit (Krautwald-Junghanns *et al.* 2004). Auffallend ist, dass eine Vielzahl von unterschiedlichen *E. coli*-Serotypen (mindestens 15 verschiedene Serotypen von 40 untersuchten Isolaten) nachweisbar waren, sodass zur Diagnostik und Herstellung einer schlagspezifischen Vakzine die Bestimmung der Virulenzgene sinnvoller erscheint.

## Literatur

1. Coletti M, Francosini MP, Asdrubali G, Passamonti F (2000): Atrophy of the primary lymphoid organs of meat pigeons in Italy associated with circoviruslike particles in the bursa of Fabricius. *Avian Dis.* 44:454-459.
2. Dho M, Lafont JP (1984): Adhesive properties and iron uptake ability in *Escherichia coli* lethal and nonlethal for chicks. *Avian Dis.* 28:1016-1025.
3. De Herdt P, van Ginneken C, Haesebrouck F, Devriese LA, Ducatelle R (1994): *Escherichia coli* infections in pigeons: Characteristics of the disease and its etiological agent. *Proc DVG-Tagung Vogelkrank.* München 1994:211-214.
4. Dorrestein GM, Hage MH, Berger L, Kouwenhoven B (1997): Adenovirus inclusion body hepatitis: a new pigeon disease?. *Proc DVG-Tagung über Vogelkrank.* München 1992:7-14.
5. Dorrestein GM, Schoemaker NJ, van der Hage MH, Kik MJ, Verstappen FALM, van Tongeren SE (2001): Circovirus infection in pet birds in the Netherlands: clinical presentation and pathology. *Proc Europ Ass Avian Vet.* München 2001:220-228.
6. Ewers C, Janssen T, Kiessling S, Philipp HC, Wieler LH (2005): Rapid detection of virulence-associated genes in avian pathogenic *Escherichia coli* by multiplex polymerase chain reaction. *Avian Dis.* 49:269-273.
7. Freick M (2006): Eine virologische Studie zur Ätiologie der „Jungtauben-Krankheit“ (Young Pigeon Disease Syndrome). Diss., Universität Leipzig.
8. Horne SM, Pfaff-McDonough SJ, Giddings CW, Nolan LK (2000): Cloning and sequencing of the *iss* gene from a virulent avian *Escherichia coli*. *Avian Dis.* 44:179-184.
9. Krautwald-Junghanns M-E, Reitz N, Schmidt V, Richter A (2004): Untersuchungen zur Wirksamkeit verschiedener oraler Darreichungsformen von Furazolidon auf *E.-coli*-Infektionen bei der Brieftaube. *Berl Münch Tierärztl Wschr.* 117:288-295.
10. Lindner KE (1971): Die wichtigsten diagnostischen Untersuchungsverfahren. In: *Veterinär-mikrobiologischer Kurs.* Jena, VEB Gustav Fischer Verlag:37-73.

11. Raue R, Schmidt V, Freick M, Reinhardt B, Johne R, Kamphausen L, Kaleta EF, Krautwald-Junghanns M-E, Müller H (2005): A disease complex associated with pigeon circovirus infection, young pigeon disease syndrome. *Avian Pathol.* 34:418-425.
12. Scope A (2003): Bakterielle Erkrankungen. In: Kaleta EF, Krautwald-Junghanns M-E, (eds). *Kompendium der Ziervogelkrankheiten*. Hannover, Schlütersche:229-249.
13. Schmidt V, Schlömer J, Lüken C, Johne R, Biere B, Müller H, Krautwald-Junghanns M-E (2008): Experimental infection of domestic pigeons with Pigeon Circovirus. *Avian Dis.* 52:380-386.
14. Tavernier P, De Herdt P, Thoonen H, Ducatelle R (2000): Epidemiology and significance of circovirus-like infections in racing pigeons (*Columba livia*). *Proc DVG-Tagung Vogelkrank.* München 2000:153-155.
15. Wada Y, Kondo H, Nakazawa M, Kubo M (1995): Natural infection with attaching and effacing *Escherichia coli* and adenovirus in the intestine of a pigeon with diarrhea. *J Vet Med Sci.* 57:531-533.
16. Woods LW, Latimer KS, Niagro FD, Riddell C, Crowley AM, Anderson ML, Daft BM,
17. Moore JD, Campagnoli RP, Nordhausen RW (1994): A retrospective study of circovirus infection in pigeons - 9 cases (1986-1993). *J Vet Diagn Invest.* 6:156-164.

## Bildgebende Diagnostik der unteren Atemwege beim Vogel

**Jean-Michel Hatt\***

Klinik für Zoo-, Heim- und Wildtiere, Departement für Kleintiere, Vetsuisse-Fakultät, Universität Zürich

### Zusammenfassung

Atemwegserkrankungen treten bei Vögeln und insbesondere bei Ziervögeln häufig auf. Typisch sind Granulome, Pneumonien, Luftsackentzündungen und Fremdkörper (z.B. Hirsekörner). Zu den häufigen infektiösen Erregern von respiratorischen Erkrankungen zählen *Chlamydophila psittaci*, Viren und *Aspergillus* spp.

Klinisch manifestiert sich eine Erkrankung der unteren Atemwege als Dyspnoe, die allerdings auch als Folge einer Kompression der Atemwege (z.B. Legenot, Neoplasie) auftreten kann.

Anzeichen von Dyspnoe beim Vogel sind: Schwanzzippen, Abspreizen der Flügel, Husten, Atmen mit offenem Schnabel, verlängerte Erholungszeit nach Stress sowie Lethargie. Bei Ziervögeln ist zu beachten, dass eine Dyspnoe in der Regel auf eine hochgradige Atemwegserkrankung hinweist und oft einen lebensbedrohlichen Zustand darstellt. Ziervögel vollbringen kaum Leistung und eine Atemwegserkrankung wird deshalb im frühen Stadium kaum bemerkt.

Atemwegserkrankungen erfordern oft eine langwierige Behandlung. Damit diese gezielt und effektiv erfolgen kann, ist es wichtig, dass eine eindeutige Diagnose vorliegt. Trotz Fortschritten im Bereich serologischer Tests spielt die bildgebende Diagnostik bei der Diagnose von Erkrankungen der unteren Atemwege nach wie vor eine wichtige Rolle. Das am häufigsten eingesetzte bildgebende Diagnostikum ist das Röntgen, gefolgt von der Endoskopie. In neuerer Zeit werden zudem auch die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) eingesetzt. Die Ultraschalluntersuchung der unteren Atemwege spielt eine untergeordnete Rolle.

Voraussetzung für den Einsatz bildgebender Diagnostik ist ein fundiertes Wissen über die Anatomie des aviären Respirationstrakts, eine detaillierte Allgemeinuntersuchung sowie das Beherrschen der verschiedenen Methoden. Hierbei ist festzuhalten, dass Endoskopie, CT und MRT in Spezialpraxen durch Ziervogelspezialisten durchgeführt werden sollten, um die größtmöglichen Informationen gewinnen zu können.

Die Anatomie des aviären Respirationstrakts unterscheidet sich grundlegend vom Respirationstrakt der Säugetiere (König *et al.* 2009; O'Malley 2005). Zu erwähnen sind das Fehlen einer Epiglottis, die lange Trachea mit den geschlossenen Trachealringen, die Syrinx, das Luftsacksystem, der Aufbau der Lunge und das Fehlen von Alveolen.

Betreffend Allgemeinuntersuchung ist darauf hinzuweisen, dass dazu auch die Auskultation der unteren Atemwege gehört. Bei kritisch kranken Tieren muss der Patient unter Umständen vor dem Einsatz der bildgebenden Diagnostik stabilisiert werden, beispielsweise durch Setzen eines Luftsacktubus.

---

\* jmhatt@vetclinics.uzh.ch

### Radiologie

Zur Darstellung des unteren Respirationstrakts werden 2 Aufnahmen im ventrodorsalen und latero-lateralen Strahlengang angefertigt. Bei der Einstellung wird eine kurze Belichtungszeit von 0,015–0,05 Sekunden gewählt bei möglichst niedrigen kV (ca. 40) und niedrigen mA. So wird Bewegungsunschärfe vermieden und Kontrast sowie Schwärzung gering gehalten. Letzteres resultiert in vielen Graustufen, die für eine feine Darstellung der unteren Atemwege essentiell sind. Es werden feinzeichnende Folien gewählt, wobei die Kassette auf den Tisch gelegt wird. Aufnahmen mit dem Raster sind nur bei sehr großen Vögeln, z.B. Straußenvögel, notwendig. In neuerer Zeit setzt sich das digitale Röntgen zunehmend durch. Dabei werden etwas höhere kV/mAs (10 %) gewählt. Digitales Röntgen erlaubt einen noch geringeren Kontrast (mehr Graustufen) und insgesamt eine bessere Qualität. Allerdings ist zu beachten, dass die Zuverlässigkeit der Beurteilung stark von der Bildschirmqualität abhängt, die verwendet wird.

Für die korrekte Lagerung und Bildbeurteilung empfiehlt es sich auf entsprechende Referenztexte zurückzugreifen (Rübel *et al.* 1991; Krautwald-Junghanns *et al.* 1992; Samour 2007; Silverman & Tell 2009).

Der Vogel wird aus Gründen des Strahlenschutzes nicht von Hand fixiert, sondern auf einer Fixationsplatte in die korrekte Lagerung gebracht. In der Regel wird der Patient dazu anästhesiert. Im ventro-dorsalen Strahlengang ist die Trachea rechts der Halswirbelsäule gut erkennbar. Bei bestimmten Arten (z.B. Singschwänen) kann die Trachea sehr lang sein und sogar Biegungen oder Aufweitungen aufweisen. Die Syrinx stellt sich bei gewissen männlichen Wasservögeln sehr deutlich dar. Bei anderen Arten wiederum ist eine Interpretation der Syrinx infolge Überlagerung durch Sternum, Herzbasis und Wirbelsäule erschwert. Beim Graupapagei stellt sich der Syrinx-Bereich aufgrund der starken Bemuskelung in der latero-lateralen Aufnahme röntgendichter dar als bei anderen Psittaziden. Dies ist nicht mit einer Syrinx-Stenose zu verwechseln. Beim Vorliegen einer Syrinx-Stenose zeigt sich typischerweise das Bild einer Überinsufflation der abdominalen Luftsäcke.

Die Hauptbronchien stellen sich bei der Aufteilung an der Syrinx dar und die Lungen im ventro-dorsalen und latero-lateralen Strahlengang. Beim Vogel ist die Wabenstruktur der Lunge typisch und sie lässt sich besonders gut in der latero-lateralen Aufnahme beurteilen. Die Wabenstruktur ergibt sich aus den weichteildichten Bronchien und den lufthaltigen Parabronchien sowie den Luftkapillaren. Die Luftsäcke stellen sich als röntgenstrahlendurchlässige Höhlen dar. Die Luftsackwände sind nur erkennbar, wenn eine pathologische Veränderung vorliegt. Im ventro-dorsalen Strahlengang sind die kaudalen thorakalen und die abdominalen Luftsäcke besonders gut zu erkennen.

**Tabelle 1:** Radiologische Veränderungen und Differentialdiagnosen

Befunde	mögliche Ursachen
Verschattungen des Parenchyms um die Hauptbronchien	chronische Bronchitis/Bronchopneumonie
Auflösung der Wabenstruktur der Lunge	Exudat, Fibrose, Hämorrhagie, Ödem
fokale Verschattungen der Lunge oder des Luftsacks	mykotische oder bakterielle Granulome, Fibrizess, Neoplasie, Hämorrhagie
Verdickung der Luftsackwände	mykotische oder bakterielle Luftsackentzündung (air sacculitis)
subkutanes Emphysem	Luftsackruptur, Trauma eines pneumatisierten Knochens
Überinsufflation der abdominalen Luftsäcke	Stenose im Bereich der Trachea oder der Syrinx

### Computertomographie

Der Vorteil der Computertomographie gegenüber der Röntgenuntersuchung liegt darin, dass Veränderungen dank der überlagerungsfreien Projektion und den verschiedenen rekonstruierten Ebenen präziser lokalisiert werden können. Daher lassen sich Organe, die im Röntgen von anderen anatomischen Strukturen überlagert sind (z.B. Syrinx, Hauptbronchien) in der Computertomographie präzise darstellen. Heutzutage sind mit der Mehrschicht-Computertomographie Schichtdicken von < 1 mm möglich. Die Computertomographie wird bei der Diagnostik von Atemwegserkrankungen in der Regel als Folgeuntersuchung zum Röntgen eingesetzt, um den Grad und das Ausmaß der Erkrankung festzustellen. Leichtgradige Atemwegserkrankungen lassen sich oft nur mittels Computertomographie erkennen. Krautwald *et al.* (1998) beobachteten in der Computertomographie, dass bei Vögeln mit einer Erkrankung der unteren Atemwege (Syrinx-Stenose) ein erhöhter Grad der Pneumatisation im Schädel vorliegt (8–10 % vs. 5–6 %).

Mit den neueren Geräten kann eine computertomographische Untersuchung eines Vogels in wenigen Minuten erfolgen. Wie Foldenauer *et al.* (2008) zeigen konnten, ist es sogar möglich, ein Computertomogramm zur Beurteilung der unteren Atemwege am wachen Papagei durchzuführen.

### Magnetresonanztomographie

Im Vergleich zum Röntgen und zur Computertomographie liegt der Vorteil der Magnetresonanztomographie in der hervorragenden Darstellung von Weichteilen und Flüssigkeit. Ein weiterer Vorteil liegt darin, dass keine ionisierende Strahlung verwendet wird. Dennoch wird die Magnetresonanztomographie bei Vögeln bisher erst selten eingesetzt. Dies liegt daran, dass die Untersuchungen zeitaufwändig sind und der Vogel dafür bis zu 1 Stunde unter Allgemeinanästhesie gehalten werden muss. Allerdings zeigten Pye *et al.* (2000) am Beispiel von Schädelaufnahmen bei Psittaziden, dass durch zunehmende Erfahrung die Zeitdauer zur Bildgewinnung von 50 auf 30 Minuten reduziert werden konnte.

Zu beachten ist, dass mittels Röntgen-Kontrollaufnahmen vor der Magnetresonanztomographie das Vorliegen von Metallgegenständen (z.B. Fremdkörper) ausgeschlossen wird, da diese aufgrund

des starken Magnetfelds wandern bzw. sich erhitzen können. Ein Mikrochip für die Identifikation stellt in diesem Zusammenhang kein Hindernis für eine Magnetresonanztomographie dar, insofern er in einiger Distanz zum Thorax liegt.

Ähnlich wie bei der Computertomographie, erlaubt die Magnetresonanztomographie aufgrund der überlagerungsfreien Projektion und der verschiedenen Schnittebenen eine genaue Lokalisation des pathologischen Prozesses. Für die Darstellung der Atemwege scheint die Magnetresonanztomographie zunächst ungeeignet, denn Luft und Knochen haben wenig Wasserstoff (Protonen), der aktiviert werden kann. Allerdings sammelt sich bei krankhaften Prozessen Material (Gewebe, Flüssigkeit) an, was sich positiv auf die Bildqualität auswirkt.

Aufnahmen mittels Magnetresonanztomographie werden typischerweise als T1- oder T2-gewichtete Sequenz durchgeführt. In T1 stellen sich Fett hell, Luft, Knochen und Flüssigkeit (Blut, Ödem, Follikel, Liquor) dunkel dar, in T2-Aufnahmen sind Flüssigkeiten hell, Fett grau und Knochen dunkel.

Pye *et al.* (2000) fanden, dass am Schädel für die Diagnose einer Sinusitis T1-gewichtete Bilder den T2-gewichteten Aufnahmen in anatomischem Detail überlegen waren. Für die unteren Atemwege liegen diesbezüglich keine detaillierten Untersuchungen vor.

### Endoskopie

Im Vergleich zu den Schnittbildtechniken stellt die Endoskopie eine vergleichsweise alte bildgebende Technik in der Ziervogelmedizin dar. In den 70er Jahren fand die Endoskopie eine starke Verbreitung zur Geschlechtsbestimmung bei monomorphen Vögeln. Seit dem Aufkommen von genetischen Tests hat die endoskopische Geschlechtsbestimmung an Bedeutung verloren. Allerdings erfreut sie sich nach wie vor einer großen Bedeutung in der Diagnostik.

In der Ziervogelpraxis werden mehrheitlich starre Endoskope verwendet mit einem Durchmesser von 2,7 mm, einer 30° Optik und einer 3,5 mm Schutzhülle mit integriertem Arbeitskanal. Damit können Vögel zwischen 100–1000 g problemlos untersucht werden. Durch den Arbeitskanal können beispielsweise Scheren und Biopsiezangen eingeführt werden.

Für die Untersuchung befindet sich der Vogel in Allgemeinanästhesie, in der Regel eine Isofluran-Inhalationsanästhesie mit zusätzlicher analgetischer Versorgung. Zur Untersuchung der unteren Atemwege sind 2 Zugänge von besonderer Bedeutung. Von lateral (meist linksseitig) erfolgt der Zugang zum kaudalen, thorakalen und abdominalen Luftsack. Dieser Zugang erlaubt die Untersuchung von Luftsackwänden, Lunge, Sekundärbronchien sowie der anliegenden Organe. Bei der Tracheoskopie wird das Endoskop in Richtung Syrinx vorgeführt. Hierbei kann die Trachea auf das Vorliegen von Entzündung, Strikturen und die Syrinx auf Granulome (insbesondere Aspergillen-Granulome) hin untersucht werden.

Der Nachteil der Endoskopie ist die Allgemeinanästhesie und die Invasivität. Andererseits erlaubt die Endoskopie die realitätsgetreue Darstellung der Organe, das Gewinnen von Proben (z.B. für den Erregernachweis) sowie die lokale Therapie während des Eingriffs.

### **Literatur**

1. Foldenauer U, Nitzl D, Ohlerth S, Hatt J-M (2008): Use of computed tomography in non-anaesthetized psittacine birds. Conference of the Association of Avian Veterinarians, Savannah, Georgia. 39-40.
2. König HE, Korbel R, Liebich H-G (2009): Anatomie der Vögel: Klinische Aspekte und Propädeutik. 2nd Edition. Stuttgart, Schattauer.



3. Krautwald-Junghanns M-E, Kostka MV, Dörsch B (1998): Comparative studies on the diagnostic value of conventional radiography and computed tomography in evaluating the heads of psittacine and raptorial birds. *J Avian Med Surg.* 12:149-157.
4. Krautwald-Junghanns M-E, Tellhelm B, Hummel G, Kostka V, Kaleta EF (1992): Atlas zur Röntgenanatomie und Röntgendiagnostik der Ziervögel. Berlin, Paul Parey.
5. O'Malley B (2005): Avian anatomy and physiology. In *Clinical anatomy and physiology of exotic species, Structure and function of mammals, birds, reptiles and amphibians*. Edinburgh, Elsevier Saunders. 98-161.
6. Pye GW, Bennett RA, Newell SM, Kindred J, Johns R (2000): Magnetic resonance Imaging in psittacine birds with chronic sinusitis. *J Avian Med Surg.* 14:243-256.
7. Rübel GA, Isenbügel E, Wolvekamp P (1991): Atlas der Röntgendiagnostik bei Heimtieren. Hannover, Schlütersche.
8. Samour J (2007): *Anatomical and clinical radiology of birds of prey*. Philadelphia, Saunders Elsevier.
9. Silverman S, Tell LA (2009): *Atlas of normal radiographic anatomy of avian and exotic pets*. Philadelphia, Elsevier.

## Voriconazol zur Aspergillose-Therapie

**Julia Böhme\*, Maria-E. Krautwald-Junghanns**

Klinik für Vögel und Reptilien, Universität Leipzig

### Einleitung

Bei Aspergillose handelt es sich um eine nicht kontagiöse, opportunistische Infektion. Sie zählt zu den am häufigsten vorkommenden mykotischen Erkrankungen des Respirationstrakts und wird durch Schimmelpilze der Gattung *Aspergillus* hervorgerufen. Bei den meisten der betroffenen Vögel wird *Aspergillus (A) fumigatus* als auslösender Erreger einer Aspergillose isoliert; weitere bedeutende und nachweisbare Vertreter dieser Gattung stellen *A. flavus* und *A. niger* dar. Diese Krankheit spielt bei in Europa gehaltenen Ziervögeln, insbesondere bei tropischen Papageien, Beos und falknerisch gehaltenen Greifvögeln eine erhebliche Rolle. Eine enorm hohe Anfälligkeit gegenüber diesem Erreger weist unter den Ziervögeln z.B. der Graupapagei auf. Als prädisponierende Faktoren gelten neben anatomischen Verhältnissen, unzulängliche Haltungsbedingungen und eine inadäquate Fütterung, eine Immunsuppression, z.B. hervorgerufen durch primäre virale Erkrankungen. Aber auch eine längerfristige Applikation von antibiotisch wirksamen Chemotherapeutika oder steroidalen Antiphlogistika wirkt sich begünstigend auf die sekundäre Entwicklung einer Aspergillose aus. In Abhängigkeit von der Verbreitung und dem Wachstum der Schimmelpilze erfolgt nach Invasion eine lokale oder eine diffuse Infektion des Organismus. In den überwiegenden Fällen sind bei der chronischen Krankheitsform die kaudalen Thorakalluftsäcke sowie der Abdominalluftsack betroffen. Die klinischen Symptome können variabel sein. Leitsymptome sind bei dem chronisch protrahierten Verlauf Verhaltensänderungen, reduzierte Aktivität, Inappetenz und Abmagerung. Im Zuge einer chronischen Aspergillose ist durch die Ansammlung von Gliotoxinen eine Schädigung des Immunsystems die Folge. Respiratorische Symptome treten oftmals im akuten Stadium der Erkrankung, bei Infektion der Trachea bzw. der Lunge auf. Eine Sicherung der Diagnose erfolgt mittels einer Röntgenuntersuchung, einer endoskopischen Untersuchung und Erregeranzüchtung. Zur Therapie einer klinischen Aspergillose stehen verschiedene antimykotisch wirksame Chemotherapeutika zur Verfügung. In der Vogelmedizin finden im Wesentlichen die Substanzen aus der Gruppe der Azole Anwendung.

### Voriconazol

#### Chemische Struktur

Voriconazol ist ein in der Humanmedizin zugelassenes Antimykotikum, welches bevorzugt bei schwerwiegenden systemischen und respiratorischen disseminierten Mykosen seinen Einsatz findet (Beernaert *et al.* 2009). Es ist ein Triazol der 2. Generation, welches eine ähnliche Struktur wie Fluconazol aufweist und aus diesem entwickelt wurde. Durch den Ersatz eines Triazolrestes durch einen fluorierten Pyrimidinring und eine hinzugefügte Methylgruppe kommt es bei diesem Wirkstoff zu einer Erweiterung des antifungalen Spektrums und einer deutlichen Aktivitätssteigerung; im Besonderen gegenüber *Aspergillus* spp. (Theuretzbacher *et al.* 2006).

---

\* boehme@vogelklinik.uni-leipzig.de

### Wirkmechanismus

Voriconazol entfaltet seine antimykotische Wirkung wie die anderen Azol-Antimykotika durch die Hemmung der Cytochrom-P<sub>450</sub>-abhängigen Lanosterol-14- $\alpha$ -demethylase. Infolgedessen wird die Umwandlung von Lanosterol in Ergosterol, einem essentiellen Bestandteil der Pilzzellmembran, gehemmt. Weiterhin wird ein direkter Effekt auf die Pilzzellmembran durch eine eventuelle Einlagerung von Methyl-Sterinen in die Membran vermutet. Diskutiert wird auch eine Schädigung der Pilzhyphe durch Anreicherung von Peroxiden (Kietzmann 2002). Es ist eine fungistatische Aktivität gegenüber *Candida* spp. und eine fungizide Aktivität gegenüber *Aspergillus* spp. bekannt (Theuretzbacher *et al.* 2006).

### Pharmakokinetische Eigenschaften

Der Wirkstoff steht zur oralen und intravenösen Applikation zur Verfügung. Aus der Humanmedizin ist nach einer oralen Applikation eine rasche und nahezu vollständige Resorption der Substanz bekannt. Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei > 90 %. Die Metabolisierung von Voriconazol erfolgt intrahepatisch über verschiedene Cytochrom-P-abhängige Monooxygenasen; bei einer Lebererkrankung oder -insuffizienz wird dementsprechend eine Dosisanpassung empfohlen. Bei Patienten mit einer Beeinträchtigung der renalen Funktion sollte von einer intravenösen Applikation des Wirkstoffs abgesehen werden, da sich das Vehikel der Infusionslösung, ein Cyclodextrinderivat, welches einer renalen Elimination unterliegt, in der Niere akkumuliert (Theuretzbacher *et al.* 2006).

Generell ist Voriconazol gut verträglich. Aus der Humanmedizin sind unerwünschte Nebenwirkungen in Form von einer reversiblen Beeinträchtigung des Visus, Leberfunktionsstörungen, gastrointestinale Irritationen und gelegentlich dermatologische Reaktionen bekannt. Auch wenn nähere pharmakokinetische Daten von Voriconazol in Anwendung beim Vogelpatienten durch umfangreiche Studien an Hühnern, Falken, Brieftauben und Graupapageien ermittelt werden konnten, unterliegt der Einsatz dieses Wirkstoffes häufig einer empirischen Basis (Beernaert *et al.* 2009).

Schmidt *et al.* führten (2007) eine Studie zur Plasmakonzentration von Voriconazol in Falken durch. Sie fanden heraus, dass die orale Applikation von 12,5 mg/kg Voriconazol in einem Abstand von 12 Stunden effektiv wirksame Plasmakonzentrationen bei Ger- und Wanderfalken hervorruft, ohne Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen. In einer 2008 von Burhenne *et al.* an Hühnern durchgeführten Studie wurde Voriconazol über einen Zeitraum von 30 Tagen zur Therapie von Aspergillose verabreicht. In diesem langen Behandlungszeitraum wurden weder Nebenwirkungen noch Organschädigungen beobachtet; ebenfalls war keine Gewebeakkumulation des Wirkstoffs nachweisbar. Der Fragestellung, wie die Plasmakinetik und die Risiken einer oralen Verabreichung von Voriconazol bei Timneh-Graupapageien einzuschätzen sind, widmete sich Flammer *et al.* (2008). In dieser Studie wurden den unterschiedlichen Versuchsgruppen täglich entweder einmalig oder zweimalig der zu prüfende Wirkstoff in unterschiedlichen Dosierungen per os verabreicht. In der Humanmedizin und bei Säugetieren wird eine dosisabhängige Pharmakokinetik für Voriconazol vermutet und scheint mit einer Sättigung der metabolischen Clearance verknüpft zu sein. Auch in der von Flammer *et al.* durchgeführten Studie konnte dieses Phänomen beobachtet werden. Die Plasmakonzentration des Voriconazols war in der multiplen Dosisverabreichung sogar signifikant niedriger als in der Einzeldosisverabreichung mit 18 mg/kg. Die einzig zu beobachtende Nebenwirkung bei den Versuchstieren war eine Polyurie, welche jedoch auch bei den Tieren der

Kontrollgruppe auftrat. Möglicherweise ist die Ursache hierfür eher in dem Stress, dem die Vögel durch das Handling und die Probenentnahme ausgesetzt waren, begründet.

Vor kurzem wurde von Beernaert *et al.* eine Studie durchgeführt, deren Ziel die Erstellung eines Behandlungsprotokolls von Voriconazol zur Elimination von *Aspergillus fumigatus* bei Tauben war. Das experimentelle Design umfasste 2 Untersuchungsgruppen und 1 Placebogruppe mit jeweils 6 Tauben. Der 1. Untersuchungsgruppe wurde im Abstand von 12 Stunden 10 mg/kg, der 2. Untersuchungsgruppe 1-mal täglich 20 mg/kg Voriconazol oral appliziert. Das Resultat der Studie war, dass die Therapie mit einer geringeren Dosierung, aber einer zweimaligen Applikation zu einer Elimination von *Aspergillus fumigatus* führt und die Tiere keinerlei pathologisch-anatomische Veränderungen der Organe, insbesondere der Leber aufweisen. Bei der Testreihe mit der einmaligen Applikation in einer höheren Dosierung gelang lediglich eine Reduktion des inokulierten Erregers bei Vorhandensein ausgeprägter pathologisch-anatomischer und histologischer Veränderungen.

#### Applikation und Dosierungsempfehlungen

Die für die orale Applikation zur Verfügung stehenden Tabletten (Vfend® 200 mg, Pfizer GmbH, Karlsruhe) sollten sorgfältig zerkleinert, zu einem sehr feinen Pulver zermörst und im Anschluss daran in Wasser unter behutsamem Schütteln gelöst werden. Generell sollte eine orale Aspergillose-Therapie über einen Zeitraum von 14 Tagen durchgeführt werden. Eine sehr ausgeprägte klinische Symptomatik oder auch das Vorhandensein von assoziierten Granulomen kann eine individuelle Verlängerung der Therapie mit Voriconazol erfordern. Hierbei sollte mit großer Sorgfalt auf das Allgemeinbefinden und auf Hinweise auf eine Organschädigung durch das Medikament geachtet werden. Insbesondere zu Beginn einer antimykotischen Behandlung ist eine adäquate Infusionstherapie vonnöten, da es in diesem Zeitraum durch das Absterben der Aspergillen zu einer Überschwemmung des Organismus mit Schimmelpilztoxinen kommen kann.

**Tabelle 1:** Dosisempfehlungen der Klinik für Vögel und Reptilien, Universität Leipzig

Graupapagei	Kakadus	Aras
18 mg/kg, q 24 Stunden	12,5 mg/kg, q 48 Stunden	12 mg/kg, q 24 Stunden

#### **Literatur**

1. Beernaert LA *et al.* (2009): Designing a treatment protocol with voriconazole to eliminate *Aspergillus fumigatus* from experimentally inoculated pigeons. *Vet. Microbiol.* (2009), doi: 10.1016/j.vetmic.2009.06.007.
2. Burhenne J, Haefeli WE, Hess M, Scope A (2008): Pharmacokinetics, tissue concentrations, and safety of the antifungal agent voriconazole in chickens. *J Avian Med Surg.* 22 (3): 199-207.
3. Dahlhausen RD (2006): Implications of Mycoses in Clinical Disorders. In: Harrison GJ, Lightfoot TL (Hrsg.): *Clinical Avian Medicine*. 1. Aufl. Spix Publishing, Inc., Palm Beach, Florida. 691-700.
4. Flammer K *et al.* (2008): Pharmacokinetics of voriconazole after oral administration of single and multiple doses in African grey parrots (*Psittacus erithacus timneh*). *AJVR* 69 (1): 114-20.
5. Kietzmann M (2002): Antimykotika. In: Frey H-H, Löscher W (Hrsg.): *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*. 2. Aufl. Enke Verlag. Stuttgart. 394-400.
6. Schmidt V *et al.* (2007): Plasma concentrations of voriconazole in falcons. *Vet. Rec.* 161:265-8.
7. Theuretzbacher U, Ihle F, Derendorf H (2006): Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Profile of Voriconazole. *Clin Pharmacokinet* 45 (7):649-663.

## Bildgebende Verfahren bei Atemwegserkrankungen bei Reptilien

**Michael Pees\***

Klinik für Vögel und Reptilien, Universität Leipzig

### Einleitung

Reptilien als poikilotherme Lebewesen sind in extremem Maße von den angebotenen Umgebungsbedingungen abhängig. Erkrankungen insbesondere der Lungen haben häufig eine Ursache in der fehlerhaften Unterbringung und Fütterung. Von respiratorischen Erkrankungen sind Boiden (Familien *Boidae* und *Pythonidae*) besonders häufig betroffen. Dabei spielen auch infektiöse Ursachen (Paramyxovirus, Inclusion body disease, Parasiten, Bakterien und Pilze) eine auslösende oder prädisponierende Rolle. Bei der Diagnostik kommt den bildgebenden Verfahren eine wichtige Bedeutung zu, um die Erkrankung in ihrem Ausmaß beurteilen und eine Prognose stellen zu können. Die besondere Anatomie und Physiologie der Schlangenlunge stellt dabei allerdings besondere Anforderungen an den Tierarzt.

### Anatomische und physiologische Besonderheiten

Die Schlangenlunge stellt sich anatomisch als sackförmiges Organ dar und besteht aus einem kleineren, kranialen, gasaustauschenden Teil und aus einem kaudal gelegenen großen nichtrespiratorischen Luftsack. Ein Bronchialbaum ist nicht ausgebildet. Die Lungen reichen von der Herzspitze nach kaudal über Leber, Gallenblase und Teile des Gastrointestinaltrakts hinaus. Die linke Lunge ist deutlich kleiner als die rechte oder fehlt völlig. Schlangen fehlt ein Zwerchfell, deshalb können sie entzündliche Sekrete nicht abhusten, sie sammeln sich oft im ventralen Bereich der Lunge an. Im Gegensatz zum Säuger können Reptilien auch bei nicht ausreichender Sauerstoffsättigung verhältnismäßig lange klinisch unauffällig bleiben, deshalb werden die Tiere meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium vorgestellt.

### Diagnostische Möglichkeiten

Die Anamnese ist von besonderer Bedeutung. Vorgedruckte Anamnesebögen, die die Haltungsbedingungen erfragen, sind zu empfehlen (z.B. für die Klinik für Vögel und Reptilien: [www.reptilienklinik.uni-leipzig.de](http://www.reptilienklinik.uni-leipzig.de)), da sie eine recht vollständige Übersicht über die Haltungs- und Fütterungsmodalitäten, Kontakt zu anderen Tieren und damit mögliche Prädispositionen geben.

Labordiagnostische Maßnahmen sind für die ätiologische Abklärung unerlässlich, hier ist der Nachweis von Erregern in entnommenen Trachealspülproben zu erwähnen (Pees *et al.* 2007a). Ergänzend zur mikroskopischen Untersuchung und zur mikrobiologischen Kultivierung sind häufig weitere Probenentnahmen zur speziellen Diagnostik (Paramyxoviren, Inclusion Body Disease) erforderlich. Hier sollten die genauen Modalitäten der Probenentnahme und des Versands unbedingt mit dem untersuchenden Labor abgeklärt werden, da methodische Unterschiede und entsprechende Anforderungen bestehen können.

---

\* [pees@uni-leipzig.de](mailto:pees@uni-leipzig.de)

Als bildgebende Verfahren sind zur Diagnostik von Lungenveränderungen bei Schlangen die Endoskopie, die Röntgenuntersuchung, die CT- sowie die MRT-Untersuchung beschrieben. Diese Verfahren haben keine Bedeutung zur ätiologischen Abklärung, können aber Auskunft über das Ausmaß der Erkrankung und damit die Prognose geben. Auch die Kontrolle des Therapieverlaufs ist möglich.

Eine meist invasive Methode der Diagnostik ist die endoskopische Untersuchung der Lunge, welche je nach Größe des Tieres über die Trachea oder über einen äußeren Zugang erfolgen kann. Die Endoskopie bietet die Möglichkeit, radiologisch auffällige Stellen gezielt zu begutachten und Proben aus dem veränderten Gewebe zu entnehmen. Der äußere Zugang erfolgt durch die seitliche Leibeshöhlenwand unter Nutzung der Luftsäcke. Eine detaillierte Beschreibung dieses Zugangs findet sich bei Jekl & Knotek (2006).

Der Einsatz der Röntgenuntersuchung ist beschrieben (Schumacher 1997; Silverman 2006). Hier können pathologische Prozesse im Lungenfeld – sofern sie röntgendicht sind – dargestellt werden. Allerdings sind geringgradige Veränderungen oft nicht darstellbar, und die Korrelation der Befunde mit dem klinischen Bild ist gering (Pees *et al.* 2006). Die Röntgentechnik stellt damit bei Schlangen ein eher unzuverlässiges Mittel zur Pneumoniediagnostik dar.

Inzwischen liegen mehrere Studien zum Einsatz der Computertomographie zur Darstellung und Beurteilung der Schlangenlunge vor (Pees *et al.* 2006; Pees *et al.* 2007b; Pees *et al.* 2008; Pees *et al.* 2009). Dieses Verfahren erwies sich als äußerst sensitiv und praktikabel und liefert detaillierte Informationen. Hier können auch geringgradige Veränderungen des Lungengewebes lokalisiert und beurteilt werden. Der Einsatz ist sowohl für die Eingangsdiagnostik als auch für die Kontrolle nach erfolgter Therapie möglich. Hierbei kommt der subjektiven Beurteilung eine große Rolle zu, aber auch für Dichtemessungen liegen Referenzwerte vor. So wurde für die besonders häufig von Pneumonien betroffenen Tigerpythons (*Python molurus*) eine Röntgendichte von durchschnittlich - 744,4 ± 94,7 HU festgestellt, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen unterschiedlichen Messlokalisationen gefunden wurden (Pees *et al.* 2007b).

Die Darstellung der Schlangenlunge im MRT bei gesunden Schlangen ist ebenfalls dokumentiert (Stief 2007). Auch zum Einsatz bei erkrankten Schlangen wurde die Technik eingesetzt (Pees *et al.* 2006). Nachteilig sind hier allerdings die vergleichsweise sehr langen Untersuchungszeiten und Artefakte durch Bewegungen.

Im Rahmen des Vortrages werden die Vor- und Nachteile der einzelnen Techniken anhand von Fallbeispielen vorgestellt und diskutiert.

### **Aufruf zur Kooperation**

Die Klinik für Vögel und Reptilien der Universität Leipzig führt in einem von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten Projekt umfangreiche Untersuchungen zur Diagnostik von Pneumonien bei Schlangen der Familien *Boidae* und *Pythonidae* durch. Ziel ist es, die Möglichkeiten der Diagnostik zu erweitern und Daten über die Krankheitsentstehung zu sammeln.

Für diese Untersuchungen werden Schlangen mit deutlicher Symptomatik einer Lungeninfektion und/oder einer nachgewiesenen PMV-Infektion gesucht. Hierbei kann es sich nach Absprache sowohl um Überweisungen handeln als auch um die Zusendung von lebenden Schlangen, welche aufgrund der Symptomatik bzw. der Befunde euthanasiert werden sollen.

Dem kooperierenden Tierarzt werden alle Untersuchungsergebnisse unmittelbar zur Verfügung gestellt, was für die Diagnostik im Bestand eine entsprechende Bedeutung hat.

Vom Halter wird ein Fragebogen zur Haltung und Fütterung benötigt. Dieser wie auch weitere Formulare und Informationen können von der Webseite heruntergeladen werden: [www.reptilienklinik.uni-leipzig.de](http://www.reptilienklinik.uni-leipzig.de), Button links: Forschungsvorhaben.

## Literatur

1. Jekl V, Knotek Z (2006): Endoscopic examination of snakes by access through an air sac. *Vet Rec* 158: 407-410.
2. Pees M, Kiefer I, Ludewig E, Westphal S, Schmidt V, Krautwald-Junghanns M-E, Oechtering G. (2006): Vergleichender Einsatz moderner bildgebender Verfahren zur Diagnostik von Pneumonien bei drei Tigerpythons (*Python molurus*). *Tieraerztl Prax* 34(K):275-282.
3. Pees M, Schmidt V, Schlömer J, Krautwald-Junghanns ME (2007a): Untersuchung zur Bedeutung der Probenentnahme und der aeroben mikrobiologischen Kultivierung zur Diagnostik von Infektionen des Respirationstrakts bei Reptilien. *Dtsch tieraerztl Wschr* 114:387-392.
4. Pees M, Kiefer I, Ludewig E, Schumacher J, Krautwald-Junghanns ME, Oechtering G (2007b): Computed tomography of the lungs of Indian pythons (*Python molurus*). *Am J Vet Res* 68: 428-434.
5. Pees M, Kiefer I, Oechtering G, Krautwald-Junghanns ME (2008): Computed tomography for the diagnosis and treatment monitoring of bacterial pneumonia in Indian pythons (*Python molurus*). *Vet Rec* 163:152-156.
6. Pees M, Kiefer I, Thielebein J, Oechtering G, Krautwald-Junghanns ME (2009): Computed tomography of the lung of healthy snakes of the species *Python regius*, *Boa constrictor*, *Python reticulatus*, *Morelia viridis*, *Epicrates cenchria* and *Morelia spilota*. *Vet Rad Ultrasound* (im Druck)
7. Schumacher J (1997): Respiratory Diseases of Reptiles. *Sem Avian Exot Pet Med* 6: 209-215.
8. Silverman S (2006): Diagnostic imaging. In: D.R. Mader (Hrsg.): *Reptile medicine and surgery*. St. Louis, Saunders Elsevier, 471-89.
9. Stief HW (2007): Zur Schnittbildanatomie von Boiden in der Magnetresonanztomographie, Diss., VMF Leipzig.

## Virologische Diagnostik respiratorischer Erkrankungen bei Reptilien

**Rachel E. Marschang\***

Institut für Umwelt- und Tierhygiene, Universität Hohenheim

### Einleitung

Einige der bedeutendsten bei Reptilien vorkommenden Viren sind mit Erkrankungen des Respirationstrakts assoziiert. Eine Auflistung dieser Viren bei Schildkröten, Schlangen und Echsen ist in den Tabellen 1–3 präsentiert. In der Praxis stellt eine frühe und akkurate Diagnose solcher Infektionen oft die einzige Möglichkeit dar, eine Ausbreitung der Infektion zu verhindern. Auch in der Quarantäne ist die zuverlässige Diagnose von bestehenden und vorangegangenen Virusinfektionen von entscheidender Bedeutung. Welche Proben untersucht werden, wie diese gesammelt, gelagert und verschickt werden und welche Methoden für die Diagnose im Labor eingesetzt werden, beeinflussen alle das Ergebnis der Untersuchungen. Hier soll auf verschiedene Möglichkeiten zur Diagnose wichtiger mit respiratorischen Symptomen assoziierter viraler Infektionen bei Reptilien eingegangen werden sowie Faktoren erläutert werden, die die Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungen beeinflussen.

**Tabelle 1:** Gängige labordiagnostische Nachweismethoden für mit Atemwegserkrankungen assoziierte Viren bei Landschildkröten. PCR = Polymerase-Kettenreaktion; NT = Neutralisationstest; LT = lebende Tiere; TT = tote Tiere

Virus	betroffene Tiere	Proben	Methoden	Literatur
Herpesv.	alle Landschildkröten	LT: Rachentupfer TT: Zunge, Ösophagus, Trachea, Gehirn, Lunge, Leber, Niere	Virusisolierung, PCR, Serologie: NT	McArthur <i>et al.</i> 2002; Marschang <i>et al.</i> 2006
Ranav.	verschiedene Land- und Wasserschildkröten	LT: Rachen- und Kloakentupfer TT: Zunge, Leber, Niere, Milz, Ösophagus, Magen, Darm	Virusisolierung, PCR	Marschang <i>et al.</i> 1999; Johnson <i>et al.</i> 2007; Johnson <i>et al.</i> 2008
Picorna-artig	verschiedene Spezies, v.a. <i>Testudo graeca</i>	LT: Rachen- und Kloakentupfer TT: Zunge, Magen-Darm-Trakt, versch. Organe	Virusisolierung, Serologie: NT	Marschang und Ruemenapf 2002

\* rachel.marschang@googlemail.com



**Tabelle 2:** Gängige labordiagnostische Nachweismethoden für mit Atemwegserkrankungen assoziierte Viren bei Schlangen. Abkürzungen siehe Tabelle 1. EM = Elektronenmikroskopie; HAH = Hämagglutinationshemmungstest; PMV = Paramyxovirus

Virus	betroffene Tiere	Proben	Methoden	Literatur
Adenov.	verschiedene Riesenschlangen und Nattern	LT: Kloakentupfer TT: Leber, Darm	Virusisolierung, PCR, Serologie: NT	Wellehan <i>et al.</i> 2004; Papp <i>et al.</i> 2009
PMV	Vipern, Nattern, Giftnattern, Riesenschlangen	LT: Rachen- und Kloakentupfer, Trachealspülproben TT: Lunge, Niere, Darm, Leber, Pankreas	Virusisolierung, RT-PCR, Serologie: HAH	Blahak 1995; Ahne <i>et al.</i> 1999; Marschang <i>et al.</i> 2009
Reov.	verschiedene Spezies	LT: Rachen- und Kloakentupfer TT: Lunge, Niere, Darm, Gehirn	Virusisolierung	Lamirande <i>et al.</i> 1999; Wellehan <i>et al.</i> 2008b

**Tabelle 3:** Gängige labordiagnostische Nachweismethoden für mit Atemwegserkrankungen assoziierte Viren bei Echsen. Abkürzungen siehe Tabelle 2

Virus	betroffene Tiere	Proben	Methoden	Literatur
PMV	verschiedene Spezies	LT: Rachen- und Kloakentupfer TT: Lunge, Niere, Darm, Leber	RT-PCR, Serologie: HAH	Gravendyck <i>et al.</i> 1998; Jacobson <i>et al.</i> 2001; Marschang <i>et al.</i> 2009
Reov.	verschiedene Spezies	Lunge, Leber, Milz, Zunge, Darm, Niere	Virusisolierung	Blahak <i>et al.</i> 1995; Drury <i>et al.</i> 2002

### Proben für die Virusdiagnostik:

Bevor man in einem virologischen Labor Proben untersuchen lässt, sollte man sich beim Untersuchungslabor über die idealen Proben und Transportbedingungen informieren. Als Regel gilt, dass Proben möglichst frisch und möglichst schnell nach der Entnahme im Labor ankommen sollten. Gewebe, das morphologisch verändert erscheint, sollte immer auch mit beprobt werden. Bei lebenden Tieren haben sich orale Tupfer und Kloakentupfer sowie Nasenspülproben als nützlich für den Nachweis von Viren bei Reptilien erwiesen. Virologische Proben für die Virusisolierung sollten möglichst steril gesammelt werden. Diese Proben sollten in eine sterile Lösung bei neutralem pH-Wert gegeben werden, niemals jedoch in halbfesten Bakterientransportmedien transportiert werden.

Proben, die innerhalb einer Woche an das Labor verschickt werden, sollten gekühlt, aber nicht eingefroren werden. Proben, die länger gelagert werden müssen, sollten nach Möglichkeit bei -70 °C eingefroren werden. Wiederholtes Einfrieren und Auftauen sollte vermieden werden. Proben, die mittels PCR oder RT-PCR untersucht werden sollen, können wie die Proben für die Virusisolierung gesammelt, gelagert und verschickt werden. Hier gibt es auch die Möglichkeit, formalinfixiertes Material zu untersuchen. Hierbei sollte darauf geachtet werden, dass die Proben nicht zu lange in Formalin verbleiben (ca. 24 Stunden), da hierdurch virale RNA oder DNA degenerieren kann.

### **Virusnachweismethoden:**

Mehrere Methoden stehen für den Nachweis einer Virusinfektion zur Verfügung. Grundsätzlich möglich sind:

- Nachweis von Veränderungen in den infizierten Zellen
- Virusisolierung in der Zellkultur
- Nachweis von Virusteilen, v.a. Teile des Genoms

Für den Nachweis von Viren bei Reptilien im Labor werden v.a. Zellkulturmethoden sowie Methoden zum Nachweis viraler DNA oder RNA (PCR und RT-PCR) eingesetzt.

### Virusisolierung:

Einige bei Reptilien beschriebene Viren können auf Zellkultur isoliert werden. Um Virus isolieren zu können, muss die Probe vermehrungsfähiges Virus enthalten. Diese Methode ist relativ langsam, ist aber eine der Standardmethoden in der Virologie. Bei Reptilien erlaubt die Virusisolierung den Nachweis einiger Viren, für die sonst keine labordiagnostische Methode zur Verfügung steht, beispielsweise der Nachweis von Picorna-artigen Viren bei Schildkröten. In der Reptilienmedizin kann die Virusisolierung auch zum Nachweis noch unbeschriebener Viren führen.

### Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und reverse Transkriptase PCR (RT-PCR)

Die PCR bzw. RT-PCR ist eine extrem sensitive Methode zum Nachweis viraler DNA bzw. RNA. Sie weist einige wichtige Vorteile gegenüber anderen Methoden inklusive relativer Schnelligkeit des Tests vor. In der Reptilievirologie wurde die PCR zum Nachweis von Herpes-, Adeno-, Paramyxo- und Ranavirusinfektionen bei verschiedenen Reptilien eingesetzt. Die hohe Spezifität dieser Nachweismethode kann in manchen Fällen von Nachteil sein, da nur eng verwandte Viren mit den richtigen Sequenzen an den Primerbindungsstellen nachgewiesen werden können.

### **Serologische Methoden:**

Serologische Nachweismethoden werden zum Nachweis von Antikörpern gegen verschiedene Viren bei Reptilien eingesetzt. Am häufigsten werden Neutralisationstests (NT) und Hämagglutinationshemmungstests (HAH) eingesetzt. Ein NT misst die Fähigkeit von Antikörpern im Serum oder Plasma eine bestimmte Menge Virus daran zu hindern, Zellen zu infizieren und wird beispielsweise eingesetzt, um Antikörper gegen Herpesviren bei Landschildkröten nachzuweisen. Ein HAH misst die Fähigkeit von Antikörpern im Serum oder Plasma, hämagglutinierende Viren an der Bindung an Hühnererythrozyten zu hindern und wird in der Reptilienmedizin v.a. zum Nachweis von Antikörpern gegen Paramyxoviren eingesetzt, da diese Viren hämagglutinieren. Bei der Beurteilung serologischer

Tests bei Reptilien ist es wichtig, sich bewusst zu sein, dass die Bildung von Antikörpern gegen infektiöse Agenzien bei Reptilien relativ langwierig sein kann und von verschiedenen Umweltfaktoren (z.B. Temperatur) abhängt.

## Literatur

1. Ahne W, Batts WN, Kurath G, Winton JR (1999): Comparative sequence analyses of sixteen reptilian paramyxoviruses. *Virus Res.* 63:65-74.
2. Blahak S (1995): Isolation and characterization of paramyxoviruses from snakes and their relationship to avian paramyxoviruses. *J Vet Med B.* 42:216-224.
3. Blahak S, Ott I, Vieler E (1995): Comparison of 6 different reoviruses of various reptiles. *Vet Res.* 26:470-476.
4. Drury SE, Gough RE, Welchman Dde B (2002): Isolation and identification of a reovirus from a lizard, *Uromastyx hardwickii*, in the United Kingdom. *Vet Rec.* 151:637-638.
5. Gravendyck M, Ammermann P, Marschang RE, Kaleta EF (1998): Paramyxoviral and reoviral infections of iguanas on Honduran islands. *J Wildl Dis.* 34:33-38.
6. Jacobson ER, Origgi F, Pessier AP, Lamirande EW, Walker I, Whitaker B, Stalis IH, Nordhausen R, Owens JW, Nichols DK, Heard D, Homer B (2001): Paramyxovirus infection in caiman lizards (*Draecena guianensis*). *J Vet Diagn Invest.* 13:143-151.
7. Johnson AJ, Pessier AP, Jacobson ER (2007): Experimental transmission and induction of ranaviral disease in western ornate box turtles (*Terrapene ornata ornata*) and red-eared sliders (*Trachemys scripta elegans*). *Vet Pathol.* 44:285-297.
8. Johnson AJ, Pessier AP, Wellehan JFX, Childress A, Norton TM, Stedman NL, Bloom DC, Belzer W, Titus VR, Wagner R, Brooks JW, Spratt J, Jacobson ER (2008): Ranavirus infection of free-ranging and captive box turtles and tortoises in the United States. *J Wildl Dis.* 44:851-863.
9. Lamirande EW, Nichols DK, Owens JW, Gaskin JM, Jacobson ER (1999): Isolation and experimental transmission of a reovirus pathogenic in ratsnakes (*Elaphe* sp.). *Virus Res.* 63:135-141.
10. Marschang RE, Becher P, Posthaus H, Wild P, Thiel H-J, Müller-Doblies U, Kaleta EF, Bacciarini LN (1999): Isolation and characterization of an iridovirus from Hermann's tortoises (*Testudo hermanni*). *Arch Virol.* 144:1909-1922.
11. Marschang RE, Ruemenapf TH (2002): Virus "x": Characterizing a new viral pathogen in tortoises. *Proceedings Association of Reptilian and Amphibian Veterinarians*, Reno, Nevada, 101-102.
12. Marschang RE, Gleiser CB, Papp T, Pfitzner AJP, Böhm R, Roth BN (2006): Comparison of 11 herpesvirus isolates from tortoises using partial sequences from three conserved genes. *Vet Microbiol.* 117:258-266.
13. Marschang RE, Papp T, Frost JW (2009): Comparison of paramyxovirus isolates from snakes, lizards and a tortoise. *Virus Res.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2009.05.011>
14. McArthur S, Blahak S, Kölle P, Jacobson ER, Marschang RE, Origgi F (2002): Roundtable: Chelonian herpesviruses. *Journal of Herpetological Medicine and Surgery.* 12:14-31.
15. Papp T, Fledelius B, Schmidt V, Kaján GL, Marschang RE (2009): PCR-sequence characterisation of new adenoviruses found in reptiles and the first successful isolation of a lizard adenovirus. *Vet Microbiol.* 134:233-240.
16. Wellehan JFX, Johnson AJ, Harrach B, Benkö M, Pessier AP, Johnson CM, Garner MM, Childress A, Jacobson ER (2004): Detection and analysis of six lizard adenoviruses by consensus primer PCR provides further evidence of a reptilian origin for the Atadenoviruses. *J Virol.* 78:13366-13369.
17. Wellehan JFX, Childress AL, Marschang RE, Johnson AL, Lamirand EW, Roberts JE, Vickers ML, Gaskin JM, Jacobson ER (2008): Consensus nested PCR amplification and sequencing of diverse reptilian, avian, and mammalian Orthoreoviruses. *Vet Microbiol.* 133:34-42.

## Parasitic Infections in Reptiles, with emphasis on the Respiratory System

**Gerry M. Dorrestein\***

Diagnostic Pathology Laboratory (NOIVBD), Veldhoven (Netherlands)

Parasitic infections are common in reptiles. These can be found in almost every organ and tissue.

Many protozoans have been described from the peripheral blood films of reptiles but the majority of these organisms do not seem to cause disease (Jacobson 2007). Similarly, many of the commonly encountered gastrointestinal protozoans of reptiles, such as ciliates *Balantidium*, and *Nyctotherus*, and the amoeba *Hartmannella*, are not known to result in lesions. While numerous species of *Trypanosoma* have been reported in wild reptiles, no associated pathological changes in the hosts have been noted. However, *Hepatozoon*-associated hepatitis, effects of *Plasmodium* and certain coccidians, such as *Caryospora*, *Cryptosporidium* can result in significant clinical illness, pathological response, and in some cases death. The *Entamoeba invadens*, causing severe necrotizing enterohepatitis, is one of the first parasites reported to be a reptile pathogen. Flagellates e.g. *Hexamita parva*, can cause severe pathology in the kidneys of Chelonians. *Monocercomonas spp.*, although mostly considered to be commensals, is held responsible for intestinal problems in some cases and are also reported as a cause for pneumonia in a garter snake (*Thamnophis sirtalis*). The Apicomplexa (coccidia-like protozoa) are mostly intestinal related parasites, but disseminated visceral coccidiosis is reported. In several radiated tortoises, a proliferated pneumonia was seen with an intranuclear coccidian in pulmonary epithelial cells. In the lungs, and many other organs, of Crocodiles *Goussia*-like coccidia can be found. Of the blood-borne intracellular sporozoans, pre-erythrocytic meronts can be found within pulmonary endothelial cells without any response of the host.

From the metazoan parasites, cestodes are sometimes found in the intestinal tract. Digenetic trematodes (also called renifers), are found in the oral cavity, upper esophagus as well as in the pulmonary system and the urinary system. In the lungs, adult parasites attach to the epithelial lining, where they produce focal lesions. In several instances, secondary bacterial pneumonia with Gram-negative microorganisms has been found associated with pulmonary trematodes infections. The eggs, yellow-orange with an operculum, are coughed up, and are swallowed and eliminated in the feces. Eggs are easily identified in lung-washings of infected shedding snakes or (with more difficulty) in a fecal sediment sample.

Eggs of *Spirorchis*, a trematodes of the vascular system, can microscopically be found in almost any tissue, including the lungs, often causing severe granulomas. In sea snakes a fish trematodes, *Hydrophitrema gigantic* (17-26 mm in length) was found in the lungs causing mucoid exudates along with focal hyperplasia, hemorrhage, necrosis and inflammatory cell infiltrates. Also other trematodes can be found in the lungs of sea snakes.

Numerous nematodes have been described from reptiles; relatively few have been incriminated as significant pathogens. Ascarids may cause lesions either as larvae migrating through visceral structures, including the lungs, or as adults embedded within the gastrointestinal mucosa. In a Papuan python, amongst many other lesions, using a light microscopy, a bronchopneumonia and a

---

\* dorresteingm@NOIVBD.nl

large area of necrosis of one lung was seen caused by migrating larvae of *Ophidascaris papuanus*. Members of the Filarioidea (order Spirurida) are filarial nematodes that as adult worms can be found in extraintestinal sites, including lungs. They can be ovoviviparous or viviparous. The microfilariae are found in the circulatory system. Adult worms of the Diplotriaenoidea live in the lungs where the thick-shelled eggs with microfilariae are deposited and are coughed up, swallowed and passed in feces.

Important nematodes of the superfamily Rhabditoidea with clinical importance to snakes are *Rhabdias* and *Strongyloides*. The parasitic phase of *Rhabdias* is associated with adult nematodes in the lungs. Clinical signs of illness may include respiratory disease, when adult *Rhabdias* are in the lungs or when larvae of *Strongyloides* migrate this organ.

The phylum Acanthocephala represent a small group of endoparasites that are commonly called spiny-headed worms. Adult parasites are generally found in the intestinal tract.

Pentastomida are worm-like parasites that are superficially segmented and range from 0.5 to 12 cm. Ingested larvae migrate through the gastrointestinal tract and may undergo extensive visceral migrations before they reach maturity either in the lungs and air sacs or in subcutaneous tissues. Often the inflammatory response in the lung is mild in reptiles with adult pentastomids. There is suggesting evidence that lung-inhabiting pentastomids, and also nymphs encysted in the tissues of mammalian intermediate hosts, evade immune surveillance and reduce inflammation by coating their chitinous cuticle with their own stage-specific surfactant. Deaths of snakes have been attributed to pentastomids occluding the trachea.

## Reference

1. Jacobson, Elliott R (2007): Parasites and Parasitic Diseases of Reptiles. Chapter 12 In: Infectious Diseases and Pathology of Reptiles by Elliott R. Jacobson, pp. 571-602.